

平成 29 年度 修士論文

アミノ基置換エテントリカルボン酸アミドの環化反応による
分子内ヒドリド移動を経由する 6 員環合成

奈良教育大学大学院 教育学研究科 修士課程

教科教育専攻 (理科教育専修)

有機化学研究室

学籍番号 163403 辰巳太基

目次

略語一覧

序章

1. 緒言 p.1

結果と考察の章

2. ジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体の合成 p.5
3. ジイソプロピルアミノ基の変換反応 p.8
4. 不斉ヒドリド移動環化反応 p.14
5. N原子を利用したC-H (sp^3)結合の活性化と[1,5]ヒドリド移動環化反応における最適条件の再検討 p.20
6. アミド窒素上に水素を持つピペリジン誘導体の合成 p.22
7. 総括 p.23
8. 今後の展望 p.24

実験の章

- 一般の部 p.25

合成の部

- ジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体の合成 p.27
- ジイソプロピルアミノ基の変換反応 p.30
- ピロリジル基置換ピペリジン誘導体の合成 p.37
- アミド窒素上に水素を持つピペリジン誘導体の合成 p.40
- ピロリジン誘導体のジアステレオ選択的合成 p.41
- ピペリジン誘導体の単一エナンチオマー合成 p.44
- エテントリカルボン酸以外の基質におけるヒドリド移動環化反応の検討 p.45

- 謝辞・参考文献 p.46

- ご講評欄 p.47

- 付録 NMR スペクトル と HPLC チャート p.48

略語一覽

Ether	diethyl ether
TFA	trifluoroacetic acid
HBT	1-hydroxybenzotriazole
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
THF	tetrahydrofuran
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
LAH	lithium aluminium hydride
Me	methyl group
Et	ethyl group
Ph	phenyl group
Bn	benzyl group
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl group
dr	diastereomeric ratio
NMR	nuclear magnetic resonance
HPLC	high performance liquid chromatography
TLC	thin-layer chromatography
UV	ultra violet
Rf	retention factor
eq	equivalent
aq	aqueous
r.t.	room temperature
h	hour(s)
cf.	confer
^t Bu	<i>tert</i> -butyl group
Tf	trifluoromethylsulfonyl group
cat.	catalyst
MS	molecular sieve
Pr ⁱ ₂	diisopropyl group

序章

1 緒言

1-1 有機化学

有機化学は生命の化学として誕生した。当時、それは実験室の化学とは異なると考えられていた。ついで、炭素の化合物、特に石炭に含まれる化合物の化学になった。いまでは両方とも有機化学である。今日の有機化学は、炭素とその他の元素からなる化合物の化学であり、天然の化合物、石炭や石油のような化石資源に含まれている化合物、そしてそれらからつくられる化合物の構造と反応に関する学問である。有機化学は、新しい分子を作り出すことによって、プラスチック、塗料、染料、衣類、食品、ヒトと動物の医薬品、農薬、などの物質を創製・供給し、人の生活を豊かにしてきた。

1-2 有機化学における本研究の位置付け

20世紀のものづくりは「安く、大量に」が重要視されてきた。その結果産業は飛躍的に発展したが、同時に多くの産業廃棄物が出たり環境破壊が問題になるなどの問題が浮き彫りとなった時代でもあった。これらの反省を受け、21世紀のものづくりでは「環境にやさしい」という要素が重要視されるようになった。このような社会的ニーズの高まりがあり、近年、有機化学分野で注目されるようになってきたのが、炭化水素の炭素-水素結合（以下 C-H 結合と表記）などの不活性な結合の活性化を利用する反応の開発である。この反応は無駄の少ない原子効率の高い直截的な分子変換法として、現在有機化学分野でもっとも注目されている研究テーマの一つである。特にアルカンの C(sp³)-H 活性化は C-H 結合が切れにくくむずかしい反応ではあるが、sp³炭素の C-H 活性化が位置選択的に行えるようになれば究極的には単純な炭化水素からの直截的な変換が可能となる。これは、従来の合成方法そのものを変えてしまう可能性を秘めているため sp³炭素の C-H 活性化の研究に取り組むことは、有用であるといえる。

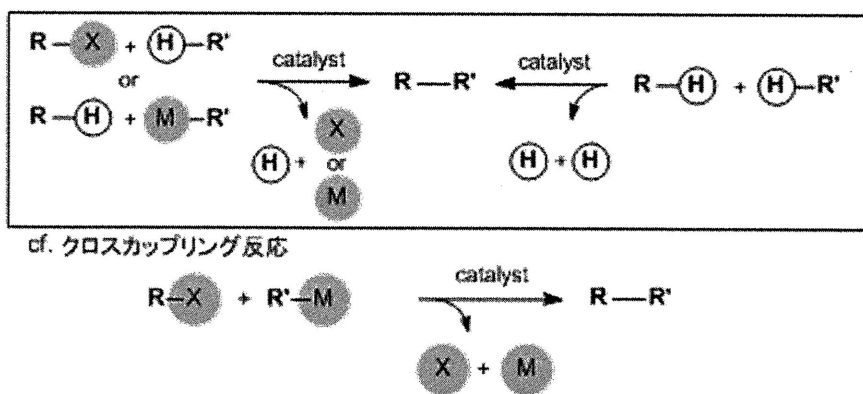


図 1. 低環境負荷型の反応としての C-H 結合活性化反応の一例^[1]

1-3 本研究の内容

Sames らによってベンジリデンマロン酸誘導体を利用する $C(sp^3)\text{-H}$ 活性化を伴う [1,5]ヒドリド移動を経由する環化反応([1,5]Hydride Transfer Cyclization; 以下[1,5]HT 環化反応と表記)が報告された(図 2)^[2]

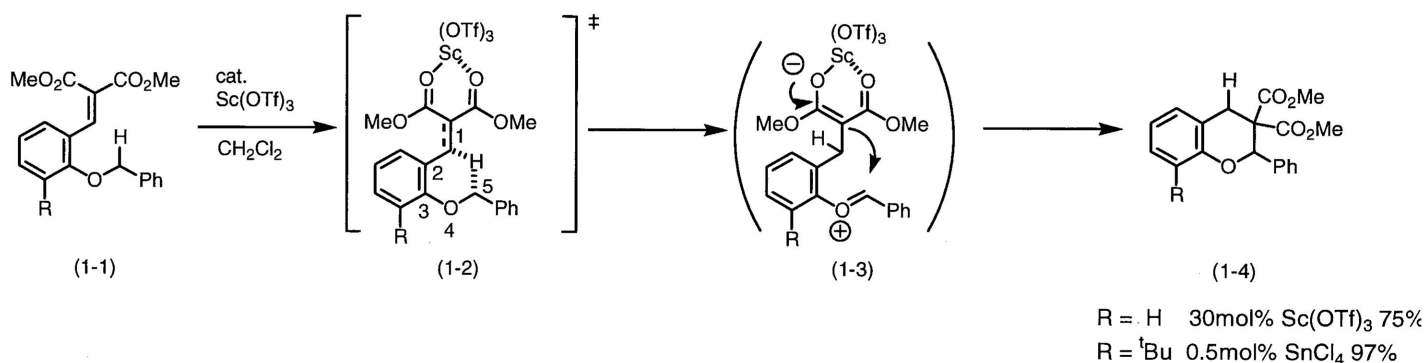


図 2. 予想反応機構と *o*位の置換基 R の効果

この反応は図 2 のような反応機構で進行すると考えられている。ベンジリデンマロン酸誘導体(1-1)にルイス酸触媒を加えることで、ルイス酸触媒がカルボニル基に配位し、アルケンが活性化され立体的・空間的に近接している 5 位の $C(sp^3)\text{-H}$ 活性化が活性化される。するとその水素原子はヒドリド H^- として移動し(1-2)、双性イオン中間体(1-3)を経て、分子内環化反応が進行し(1-4)が得られると考えられている。そのため、この反応の進行を左右する要因はアルケンに隣接する電子求引基の種類、ルイス酸触媒の種類、立体的・空間的に有利な H 原子の導入、安定な双性イオン中間体などであると考えられている。

アルケンに隣接する電子求引基の種類としてはこのベンジリデンマロン酸誘導体を用いた [1,5]HT 環化反応の電子求引基はエステル基が、ルイス酸触媒の種類としては $Sc(OTf)_3$ がそれぞれ最適であると報告されている^[2]。

また、秋山らによって環化反応に有利な配座をとることが反応性の向上につながると報告された^[4]。芳香環の *o* 位にかさ高い置換基を導入すると、収率の向上や反応時間の短縮、必要な触媒量の低下などをもたらした(図 2)。このことはオルト位にかさ高い置換基である ^tBu 基を導入することによって、移動する H 原子がヒドリド移動に有利な配座をとりやすくなったためと考えられている。

さらに、この反応の進行のためには双性イオン中間体を安定化させることが必要である。例えば Sames らの基質においては隣接する O 原子の共鳴安定化効果や、芳香環により双性イオン中間体を安定化させている(図 2)。また、3 級カルボカチオンにより安定化した例も報告されている。

したがって、この反応は電子不足な良いヒドリド受容体—エステル基によって活性化されたアルケン—、ヒドリド移動に有利な配座—1,5 炭素が立体的・空間的に近接する配座—、双性イオン中間体の安定化—隣接するヘテロ原子や 3 級炭素による安定化—の 3 つの条件を兼ね備えた基質のデザインと良いルイス酸触媒が環化反応の進行に大きな影響を与えられている。

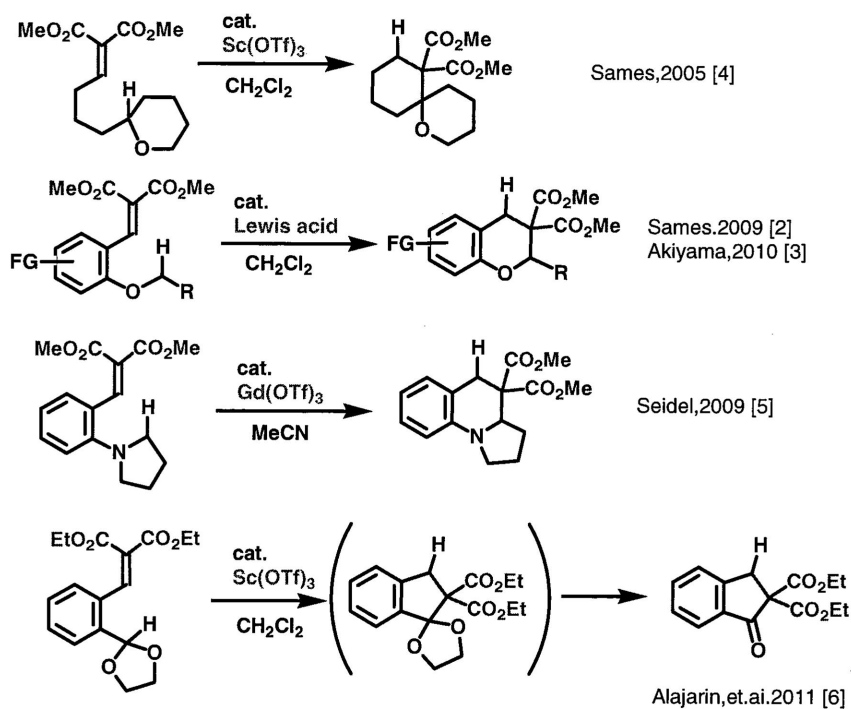


図3. 分子内ヒドリド移動環化反応

ここに示したようにエーテル、アミン、アセタールなどをヒドリド供与体とする分子内ヒドリド移動を経由する環化反応が開発されており、アルキリデン及びベンジリデンマロン酸エステル誘導体は、その中で効率的なヒドリド受容体として利用されてきた^{[2][3][4][5][6]}。しかし適用できる基質は限られており、単環性であるピペリジン環の合成法への活用は少ない。そこでより求電子性の高いエテントリカルボン酸誘導体を利用してきた。

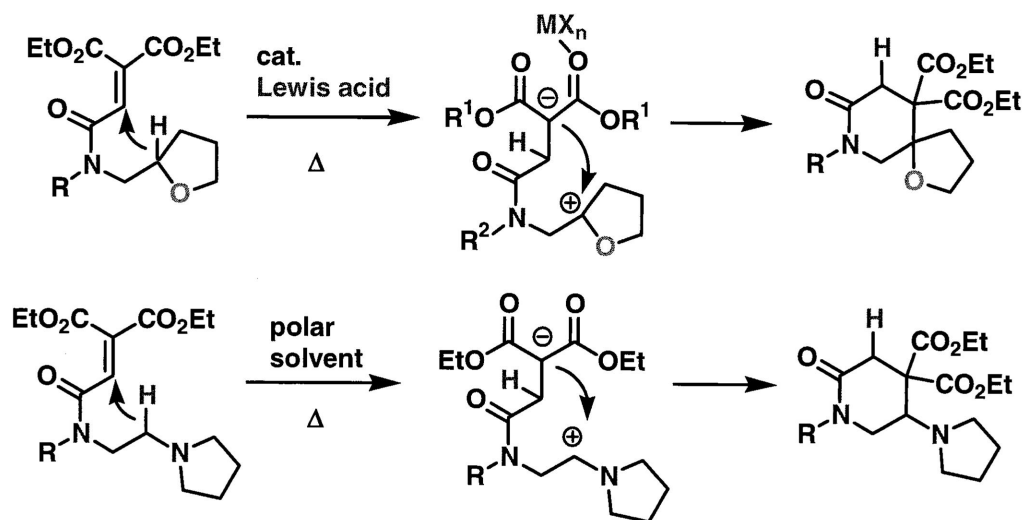


図4. エテントリカルボン酸誘導体を用いた分子内環化反応^[7]

本研究室ではエテントリカルボン酸誘導体の高い求電子性 C=C 部分を利用し、数々の合成反応を開発してきた。内藤は、環状エーテル及びアセタールを側鎖に持つエテントリカルボン酸アミドを $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ や SnCl_4 などのルイス酸触媒と反応させたところ、スピロ環状ピペリジン誘導体が得られることを見出し、ヒドリド移動を経由する環化反応が起こったと考察している。また内藤はアミノ基を側鎖に持つエテントリカルボン酸アミドを、ルイス酸を用いず極性溶媒中で加熱する条件下で反応が進行することも報告しており、こちらも分子内ヒドリド移動を経由する環化反応が起こったと考察している。

内藤は側鎖にアミノ基を持つエテントリカルボン酸アミドの[1,5]HT 環化反応の反応性、基質一般性を明らかにしてきた。

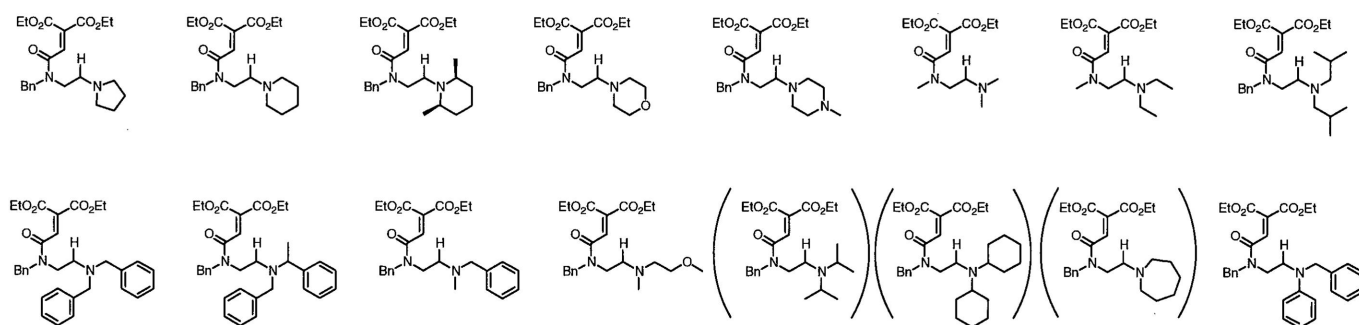


図 5. 内藤が合成したアミド前駆体の一覧^[8]

これらの基質の中でアミド前駆体を室温で合成すると同時に一部環化反応が進行してしまう基質が確認されており、また、一部の基質については加水分解反応が進行したと内藤は報告している。本研究ではこれらのより詳細な検討を行うことに加え、側鎖にアミノ基を持つエテントリカルボン酸アミドの反応性、基質一般性をより詳細に明らかにすることを目的とした。

結果と考察の章

2 ジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体の合成

2-1 研究背景

内藤修論で側鎖に N 原子を導入したアミドの[1,5]HT 環化反応において、アミド前駆体を室温で合成すると同時に一部環化反応が進行してしまう基質が確認されている。(図 6)

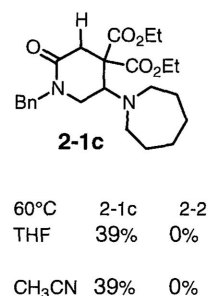
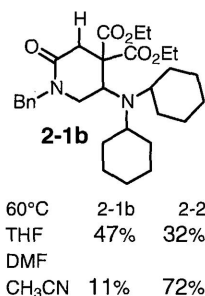
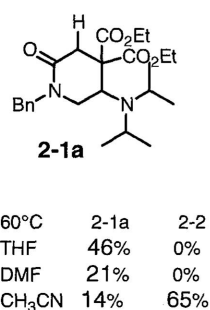
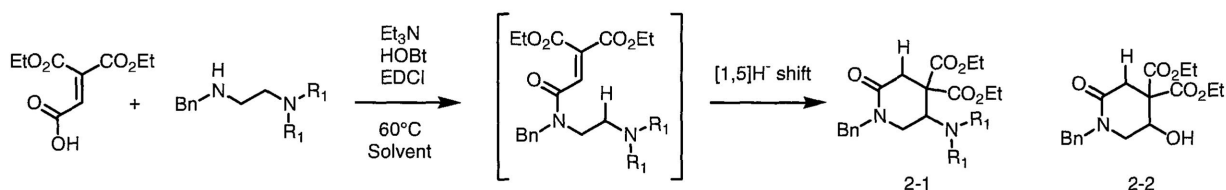


図 6. 連続的環化反応^[8]

内藤は、それらの基質は側鎖の N 原子付近の立体障害が大きいものでありアミド化を加熱して行う連続的環化反応によって環化物を得た、と報告している。またこの連続的環化反応においては、(2-1a)と(2-1b)を合成する際に副生成物アルコール(2-2)が生成されていることが確認されている。

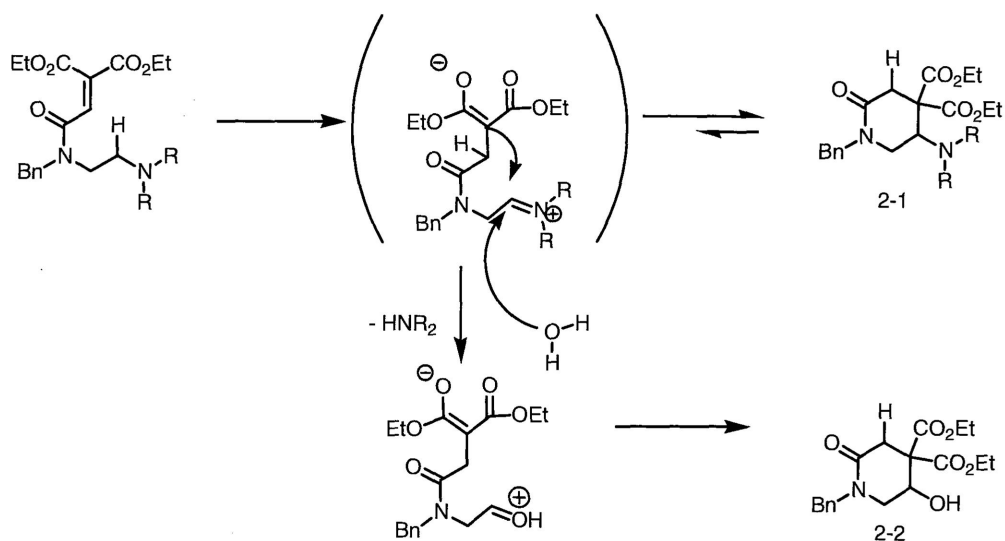


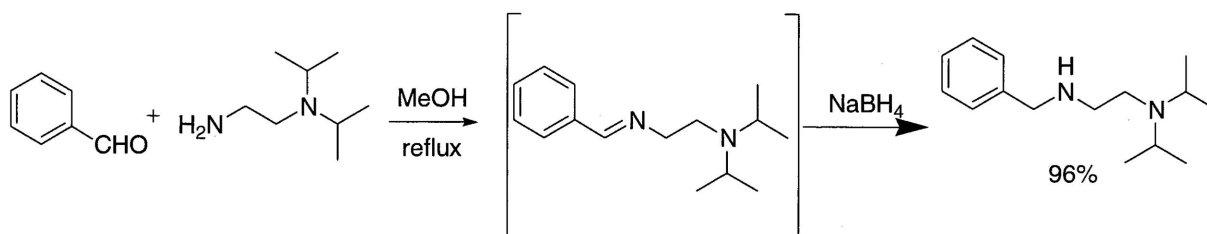
図 7. アルコールの生成の予想反応機構^[8]

内藤は、環化反応が進行し一旦環化物(2-1)を得るが、前駆体アミドと環化物との間には双性イオン中間体が存在し環化物と双性イオン中間体の間には平衡が存在するため、反応系内に混入した水が双性イオン中間体に付加することでアルコールを与える、と推測している。(図7)

内藤はこれらの基質において溶媒を比較検討しており、THF が適していると報告している。しかし、それ以上の詳しい検討は行っていない。本研究では、連続的環化反応における溶媒以外の条件を比較検討することにより、目的物である環化体(2-1)の収率向上を目指した。

2-2 原料合成

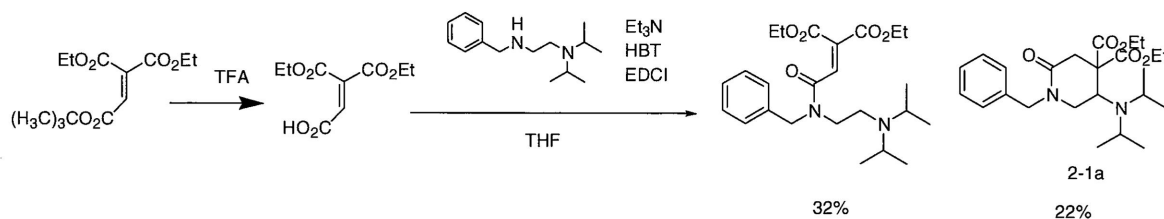
連続的環化反応を検討する基質には、原料の入手の容易さから(2-1a)を選択した。(2-1a)を合成するために、原料となるアミンを還元的アミノ化によって合成した。



Scheme.2-1 還元的アミノ化によるアミン合成

2-3 室温条件下における一部環化反応進行の確認

内藤修論で述べられている「室温条件下ではアミド化で反応が止まらず一部環化反応が進行する」ことの再現性を確認した。

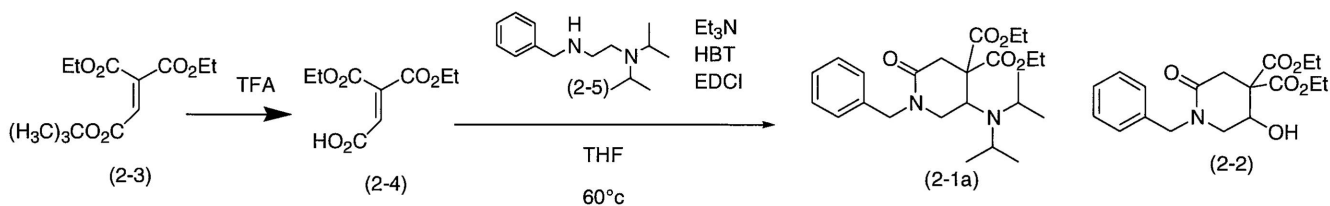


Scheme.2-2 室温条件下におけるアミド化

エテントリカルボン酸への脱保護は、アミド縮合を行う際に TFA を用いて脱保護を行った。室温条件下で 18 時間攪拌を行ったところ、アミド前駆体を収率 32% (不純物を含む)、環化体(2-1a)を 22%でそれぞれ得た。この結果から、基質(2-1a)は室温条件下で一部環化反応が進行してしまうことの再現性を確認することが出来た。

2-4 連続的環化反応

溶媒以外の条件 (攪拌時間・エテントリカルボン酸とアミンの等量・MS4A の有無) を比較検討し、連続的環化反応による(2-1a)の収率向上を試みた。



Scheme.2-3 ワンポット反応

表 2-1 ワンポット反応における条件の比較検討

Entry	(2-3)	(2-5)	(2-1a)	(2-2)	備考
1	2.55 mmol	2.54 mmol	34 %	22 %	60 °C 13 h MS4A 無し
2	3.03 mmol	2.18 mmol	55%	12 %	60 °C 3 h MS4A 無し
3	3.03 mmol	3.00 mmol	46%	15%(不純物あり)	60 °C 3 h MS4A 無し
4	1.01 mmol	1.02 mmol	44%	17%	60 °C 3 h MS4A 1/16
5	1.01 mmol	0.99 mmol	46%		60 °C 3 h MS4A (粉末) *中間体アミド 19%生成 *原料(5) 4%回収 *MS4A はカラムで除いた
6	1.01 mmol	1.00 mmol	49%	33%	60 °C 21 h MS4A (粉末) *MS4A はカラムで除いた

まず Entry1 では、攪拌時間を 13 時間に設定した。すると、3 時間攪拌の時と比べて目的物である (2-1a) の収率は 10%ほど低くなり、副生成物アルコールの収率は 10%ほど高くなった。この結果から (2-1a) が最初に多く生成するが、長時間攪拌を行うことで系内に混入する水によると考えられるアルコール (2-2) の生成量が増加するということが推測できる。

次に Entry2 では、エテントリカルボン酸過剰の条件となった。すると、エテントリカルボン酸とアミンを等量加えた時に比べて収率が 10%向上した。この結果から、エテントリカルボン酸過剰の条件においては (2-1a) の収率が向上すると推測した。

次に Entry4~6 では、反応系内に混入する水を物理的に除去するため、MS4A を添加した。まず Entry4 では、MS4A 1/16 を添加をしたが、収率に変化はほとんど見られなかった。そこで、次に Entry5 では MS4A (粉末) を添加した。するとアルコールの生成は確認されず、環化体 (2-1a) と中間体アミド、原料が回収された。その結果を受けて Entry6 では、MS4A (粉末) を添加し、攪拌時間を 21 時間に設定した。すると、環化体の収率は 60°C 3 時間攪拌の条件 (Entry3) と比べて 3%上昇し、アルコールは 18% 上昇した。これらの結果から考えると、MS4A (粉末) が存在することによって、環化の進行速度が遅くなったことが考えられる。しかし長時間攪拌を続けると MS4A (粉末) でも完全に除ききれない水が双性イオン中間体と反応しアルコールを与える結果となったことが推測される。しかし、Entry6 では環化体とアルコールそれぞれの収率を足すと 82%となり、MS4A 無しの条件に比べてヒドリド移動による双性イオン中間体が多く生成している可能性がある。そのため、攪拌時間を 21 時間より短くすることにより、環化体の収率を向上することが出来る可能性が示唆された。

3 ジイソプロピルアミノ基の変換反応

3-1 研究背景

内藤修論にて、側鎖に立体障害の大きい N 原子を導入したアミドの[1,5]HT 環化反応において、副生成物としてアルコールが得られることが報告されている。また、前駆体アミドと環化物との間には双性イオン中間体が存在し、環化物と双性イオン中間体の間には平衡が存在するため、反応系内に混入した水が双性イオン中間体に付加することでアルコールを与える、と推測している。この仮説が正しければ、環化体と第一級アミンを反応させることで双性イオン中間体を経て、ジイソプロピルアミノ基が第一級アミンによって置換され、新たに第二級アミノ基を導入できる。

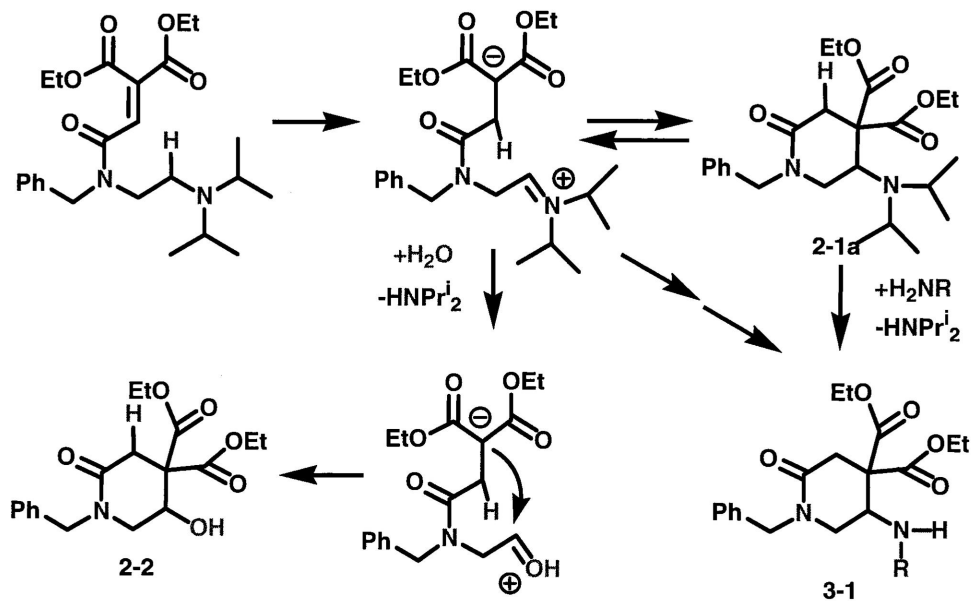
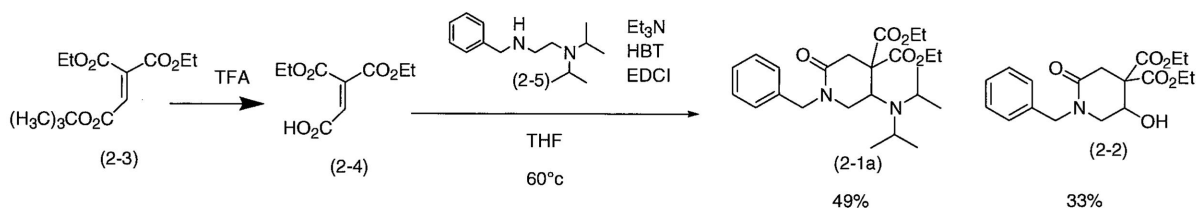


図 8. 第一級アミンによるジイソプロピルアミノ基の変換反応^[9]

本研究では主に第一級アミンを用いてジイソプロピルアミノ基の変換反応による新たなアミノ基の導入を試みた。

3-2 原料合成

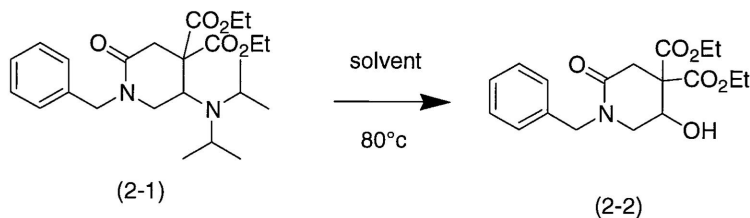
2-4 において連続的環化反応で合成したジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体(2-1a)を、変換反応の基質として用いた。



Scheme.3-1 ワンポット反応

3-3 環化体と双性イオン中間体間に平衡は存在することの確認

環化物(2-1)を極性溶媒の条件(双性イオン中間体を安定化させるため)で加熱することにより、アルコール(2-2)へと変換されるのかどうかを確認するために実験を行った。



Scheme.3-2 高極性溶媒によるアルコール変換

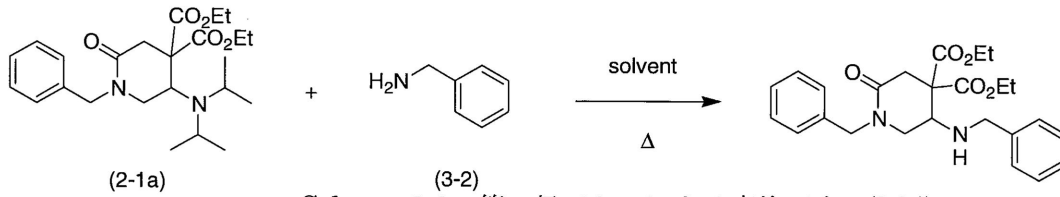
表 3-1 非プロトン性高極性溶媒とプロトン性高極性溶媒による比較検討

(2-1)	溶媒	加熱時間	(2-2)
0.33 mmol	CH ₃ CN	25 h	57%
0.31 mmol	EtOH	24 h	62%

プロトン性極性溶媒である EtOH と非プロトン性極性溶媒である CH₃CN を用いた結果、どちらも同程度の収率でアルコール(2-2)を得た。これらの極性溶媒条件で加熱することによりアルコール(2-2)を得たことより、環化物(2-1)と双性イオン中間体の間には平衡が存在するが、反応系内に混入した水が双性イオン中間体に付加することでアルコールを与えると考えられる。

3-4 変換反応の条件決定

ベンジルアミン(3-2)を反応試薬とし、溶媒を比較検討した。



Scheme.3-3 第一級アミンによる変換反応 (3-1a)

表 3-2 反応条件の比較検討

Entry	(2-1a)	(3-2)	溶媒	温度	(3-1)	攪拌時間	備考
1	0.492 mmol	1.00 mmol	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80°C	0 %	14.5 h	(2-1a) を 91% (不純物を含む) 回収した
2	0.494 mmol	1.00 mmol	CH ₃ CN	80°C	47 %	11.5 h	(2-1a) を 16%回収した
3	0.508 mmol	9.2 mmol	無し	80°C	4 %	18 h	生成物はほぼ不純物 (わずかに(2-1a)を含む)
4	0.504 mmol	1.00 mmol	DMSO	80°C	88 %	10.5 h	

以上の結果より、2 等量のベンジルアミン(3-2)「80°C , DMSO , 10.5 h 攪拌」(Entry4) を変換反応の条件として設定した。

3-5 第一級アミンを用いたジイソプロピルアミノ基の変換反応

第一級アミンを用いて、ベンジルアミンに加えほかの第二級アミノ基を導入することを試みた。また、連続的環化反応によって第二級アミノ基を導入することを試みた。

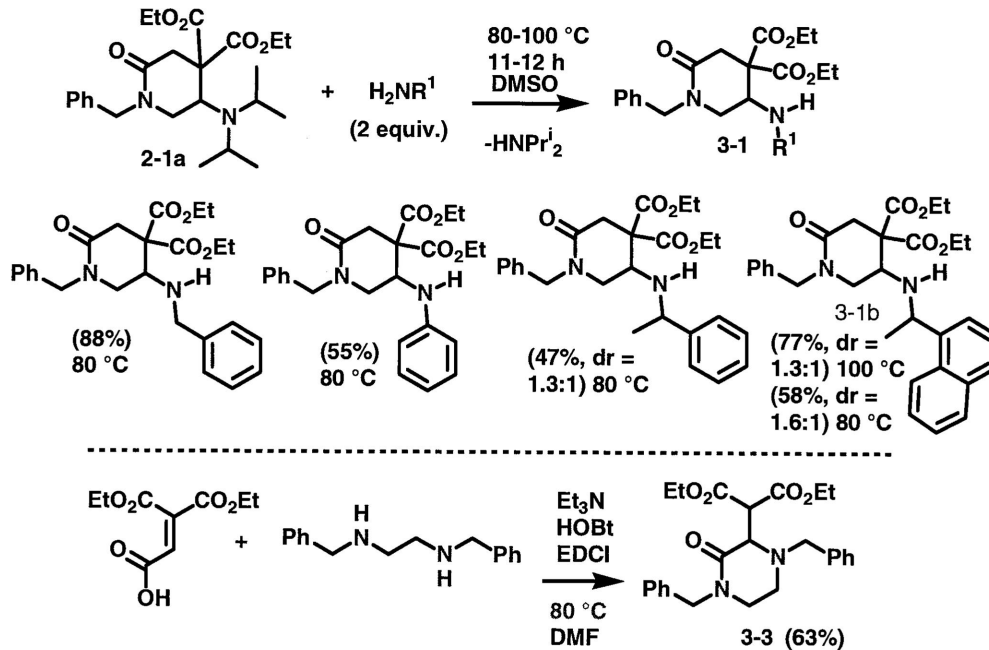


図 9. 第一級アミンによるジイソプロピルアミノ基の変換反応

結果、ベンジルアミン、アニリンにおいてそれぞれ新たに第二級アミノ基を導入することが出来た。ここでは窒素原子上の立体的要因や電子的要因が反応の進行に影響を与えていると考えられる。また、基質中に不斉炭素を含むフェニルエチルアミンやDL-1-(1-ナフチル)エチルアミンを用いてジアステレオ選択性をNMRによって調べたが、良い選択性は得られなかった ($dr = 1.3:1 \sim 1.6:1$)。また、DL-1-(1-ナフチル)エチルアミン置換体 (3-1b) のジアステレオマー混合物をDMSO中で加熱することによりジアステレオマー間の相互変換があるかをNMRによって調べたが、相互変換は見られなかった。

エテントリカルボン酸と1,2-ジアミンをDMF80°Cの条件下で反応させることで、ヒドリド移動を起こりやすくし、連続的に(3-1)を作る試みを行ったが、結果は(3-3)が得られた^[10]。ここでは、ヒドリド移動は起こらず窒素原子の非共有電子対がアルケンに共役付加したため、(3-1)ではなく(3-3)が得られたのだと考えられる。この結果から、現状ではこの変換反応の有用性が確かめられた。

3-6 第二級アミンを用いたジイソプロピルアミノ基の変換反応

第二級アミンを用いて、新たに第三級アミノ基を導入する試みを行った。

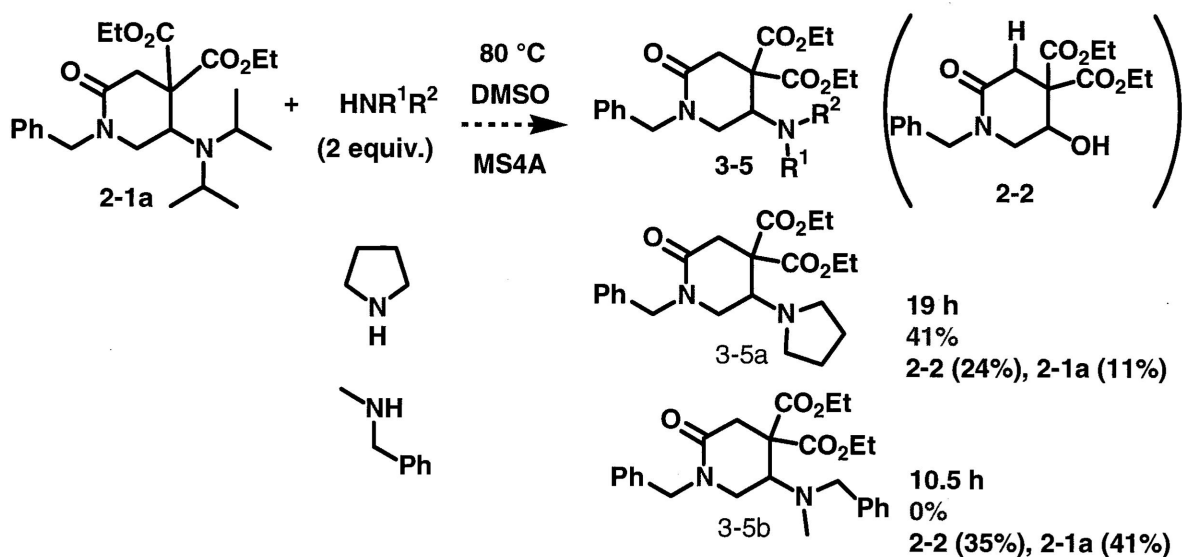
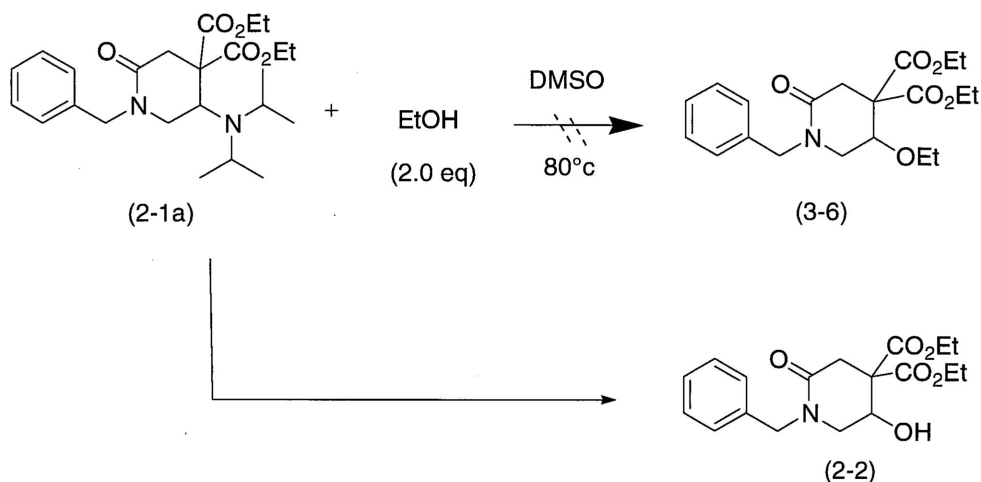


図 10. 第二級アミンによるジイソプロピルアミノ基の変換反応

結果、ピロリジンでは新たに第三級アミンを作ることが出来たが、メチルベンジルアミンでは第三級アミンは得られなかった。ピロリジンを用いた時には双性イオン中間体への求核攻撃が起こり環化物を生成するが、おそらく立体的な要因でメチルベンジルアミンでは双性イオン中間体への求核攻撃が起こらず、水のみが双性イオン中間体に求核攻撃を起こしたと考えられる。

3-7 EtOH によるジイソプロピルアミノ基の置換反応

3-6 の結果を受け、アミン以外の求核剤による置換反応に及ぼす影響を確かめるためエタノールを求核剤に用いて置換反応を試みた。

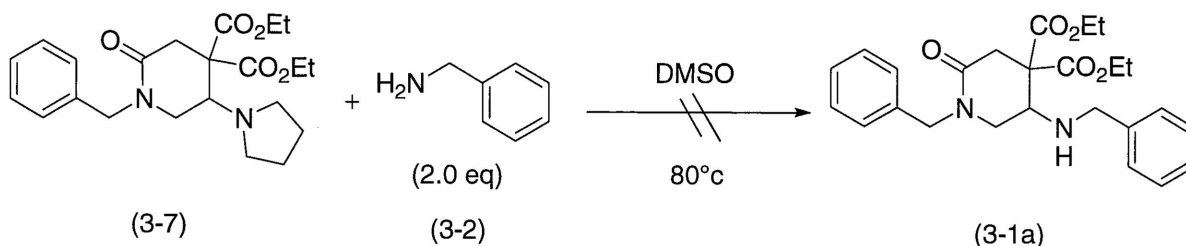


Scheme.3-4 EtOH による置換反応の検討

80 °Cに昇温し 10.5 h 攪拌の条件で 2 等量のエタノールと反応を行った結果、(3-6)は生成が認められず、アルコール(2-2)と原料(2-1a)が認められた。この結果からアミンと EtOH の求核性の違い及び、小さい分子である水の立体的な効果のためか双性イオン中間体へは水の攻撃が優先的に起こったと考えられる。また、3-3 で述べた EtOH 中でも (3-6) の生成は見られなかった。

3-8 立体障害が大きいアミノ基を持つ基質を用いた置換反応の検討

立体障害の大きいアミノ基を持つジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体と比較するため、ピロリジル基置換ピペリジン誘導体を用いてベンジルアミン(3-2)と置換反応が起こるかを確かめた。

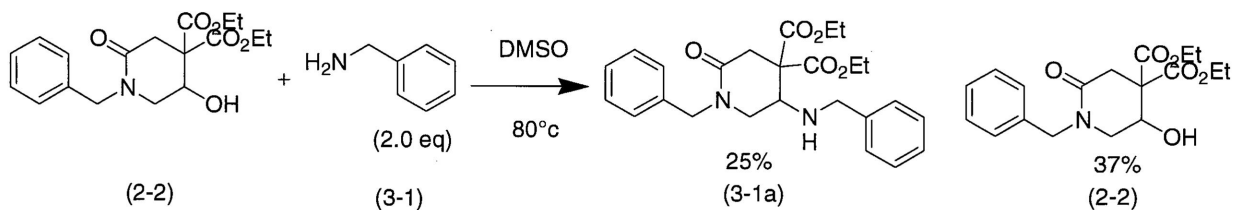


Scheme.3-5

結果、置換反応は進まず、副生成物アルコールも確認されず、原料(3-7)のみが確認された。このことから、ピロリジル基置換基ピペリジン誘導体においては置換反応が起こらないことが確かめられた。

3-9 アルコールを基質に用いた変換反応

副生成物であるアルコールに、ベンジルアミン 2.0 等量を加えて置換反応を起こす条件を試すことにより、アルコールと双性イオン中間体の間に平衡が存在するか確かめた。



Scheme.3-6 アルコールからの変換反応

結果、(3-1a) を 25%、原料であるアルコール(2-2)を 37%で与えた。この結果から、アルコールと双性イオン中間体の間に平衡が存在することが明らかとなった。

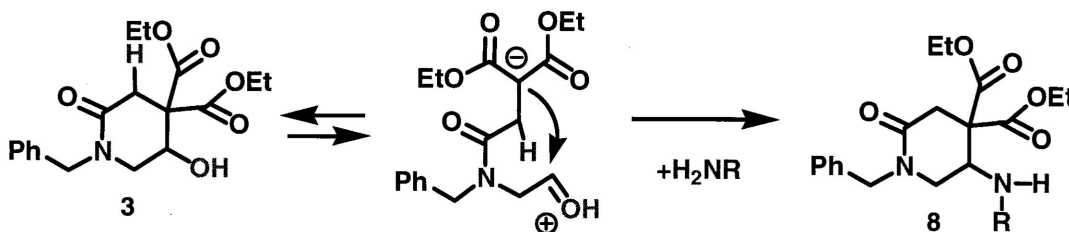
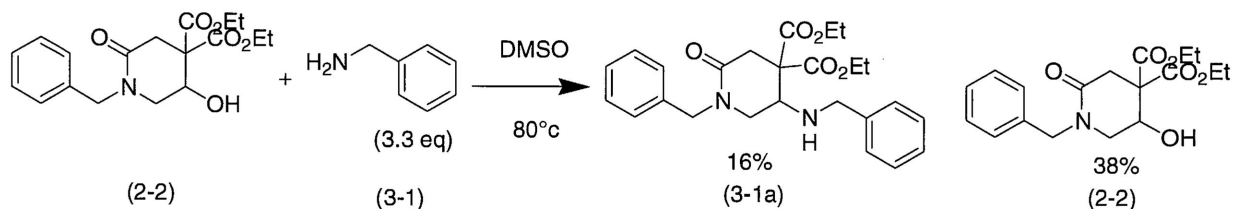


図 11. アルコールと双性イオン中間体の間に平衡が存在する

*ベンジルアミン 3.3 等量を加えて置換反応を起こす条件も検討した。結果、(3-1a) を 16%、原料であるアルコール(2-2)を 38%で与えた。



Scheme.3-7 アルコールからの変換反応

4. 不斉ヒドリド移動環化反応

4-1 研究背景

内藤は不斉ヒドリド移動環化反応を研究するために以下の2つの基質を合成したと報告している(図12)

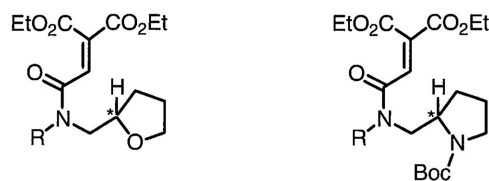


図12. 内藤が合成した光学活性なアミド前駆体の一覧^[8]

2つの基質のうち、側鎖にO原子を導入した方の基質においてはキラリティーが中程度保持されたが、側鎖にBocで保護したN原子を導入した基質においては環化反応自体が進行しなかったと内藤は報告している。これらの二つの基質においては、反応中心にキラリティーを有している。そこで本研究では、反応中心の隣にキラリティーを有するアミド前駆体を合成し、不斉ヒドリド移動環化反応の研究を行うことにした(図13)。また、キラリティーを基質につけるのではなく触媒などに導入し不斉合成を達成できるかについても検討した(図14)

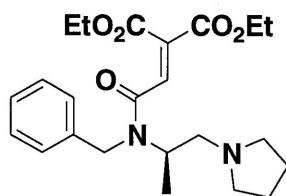


図13. 本研究で合成を目指す光学活性なアミド前駆体

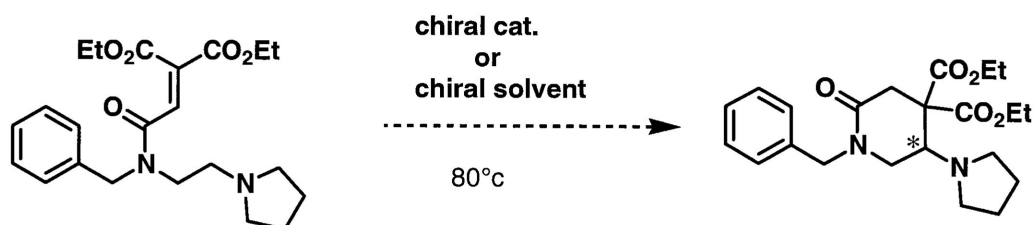
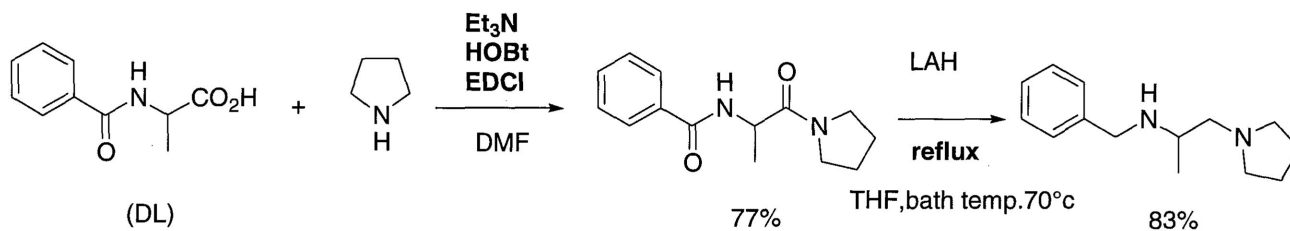


図14. キラリティーを触媒や溶媒に導入した不斉合成の試み

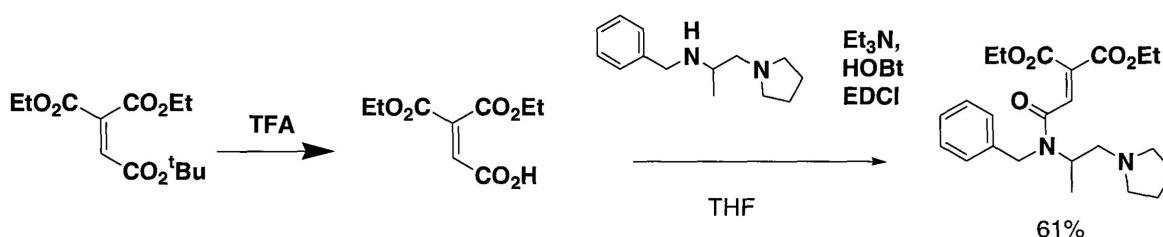
4-2-1 ラセミ体の出発物を用いたピペリジン誘導体の合成

ラセミ体の原料である Benzoyl-DL-alanine を用いてピペリジン誘導体の合成を行った。まず、ラセミ体の原料から二段階でアミンを合成した



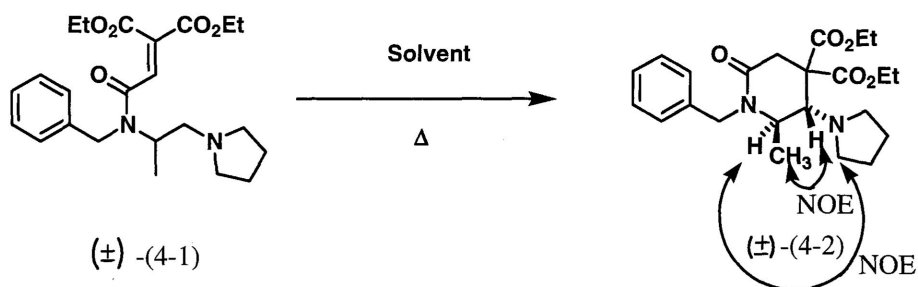
Scheme.4-1 ラセミ体の出発物を用いたアミン合成

合成したアミンを用いてアミド縮合により、前駆体アミドを合成した。



Scheme.4-2 アミド化反応

前駆体アミドを用いて環化反応を行った。



Scheme.4-3 環化反応

表.4-1 環化反応における溶媒比較

(4-1)	Solvent	時間	温度	(4-2)	Dr
0.497 mmol	CH ₃ CN	18 h	80	80%	1 : 5.8
0.495 mmol	DMSO	18 h	80	73%	1 : 6.0

ラセミ体の原料から合成したアミド前駆体を用いて環化反応を行ったところ、ジアステレオ選択性は 1 : 6.0 という結果を得た。閉環段階はピペリジン環のメチル基の立体障害により、メチル基に対してアンチの方向から攻撃すると考えられる。すなわちトランス体が有利に得られることが考えられる。NMR の NOE よりシス : トランス = 1 : 6 で生成されていると推測した。

4-2-2 ピペリジン誘導体の不斉合成

4-2-1より環化物への合成経路を確立することができたので、出発物に単一のエナンチオマーを用いてラセミ体を原料として用いた時と同じ合成ルートでピペリジン誘導体の不斉合成を試みた。

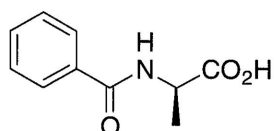
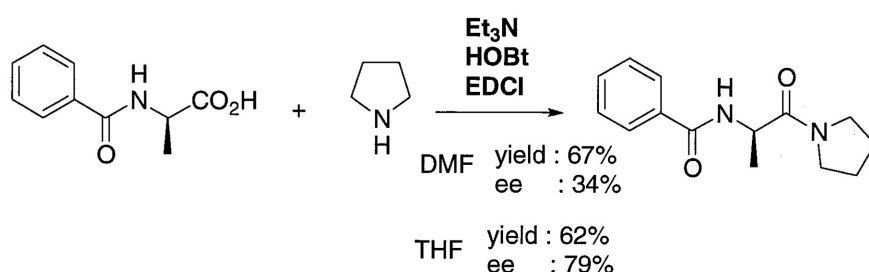


図 15. 本研究で用いた単一のエナンチオマー(N-Benzoyl-L-alanine)

まずはラセミ体の時と同じく、アミド縮合により新たにピロリジル基を導入した。



Scheme.4-4 N^α-アシル保護アミノ酸で起こるラセミ化

しかし、ここで溶媒を DMF で行ったところ一部ラセミ化が起こってしまった(ee = 34%)。一般にベンゾイル構造を持つ基質はラセミ化が起こりやすく、そのためここでもラセミ化が起こってしまったと考えられる。そこで、溶媒を THF に変えて同じ実験を行ったところ、ee を 79%に向上することができた。これは、DMF は高極性溶媒であるため図 16 に示す平衡が右に傾きラセミ化が進行するが、低極性溶媒である THF は平衡があまり右に傾かずラセミ化をある程度抑えることが出来たのだと考察した。

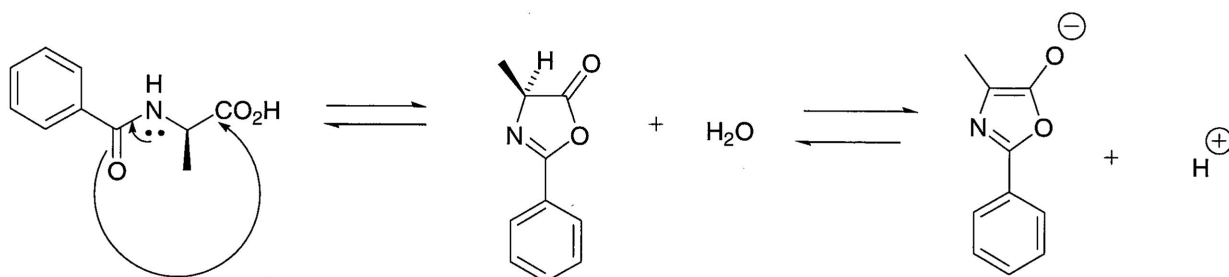


図 16. N^α-アシル保護アミノ酸で起こるラセミ化^[11]

4-2-3 今後の展望

N-Benzoyl-L-alanine のアミド縮合段階でのラセミ化を防ぐため、DMF、THF 以外の溶媒を試すなどの諸条件を検討していきたい。また、合成ステップが多くなってしまいが、ベンゾイル構造を持たない基質（例えば Boc アラニン）から出発し、原料アミンを合成する別法についても検討していきたい（図 17）。

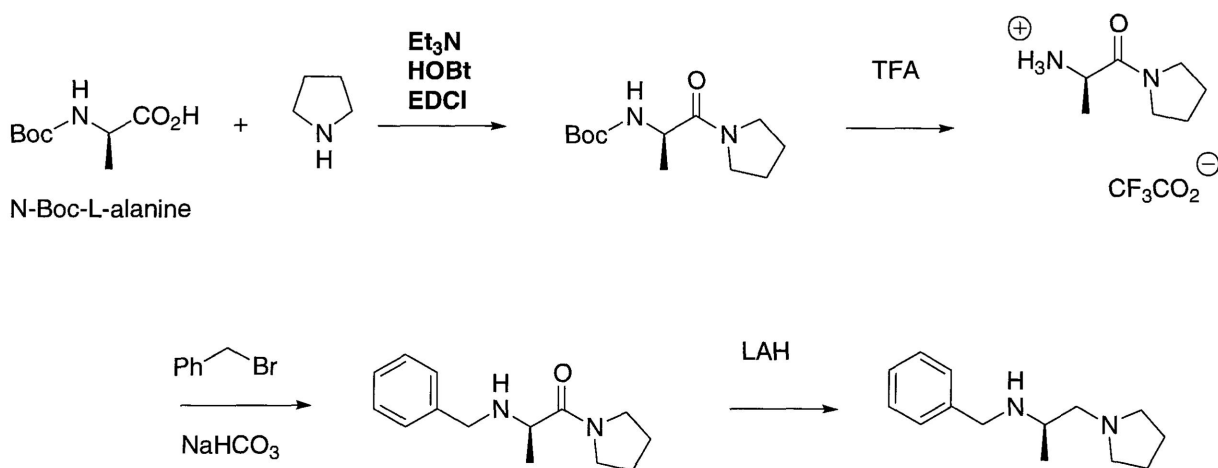
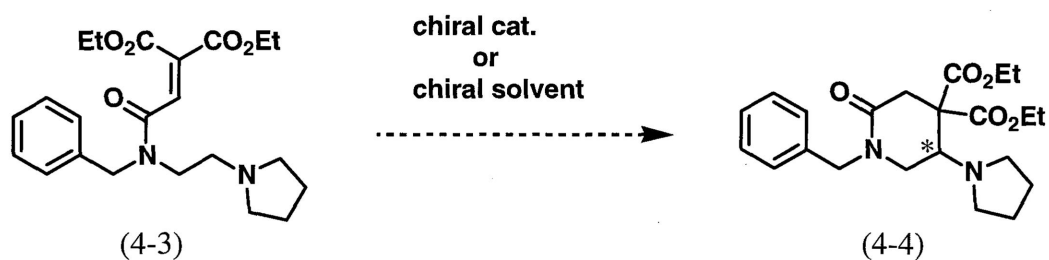


図 17. 別法によるアミン合成

4-3-1 キラルな要素を持つ触媒又は溶媒を用いた不斉合成

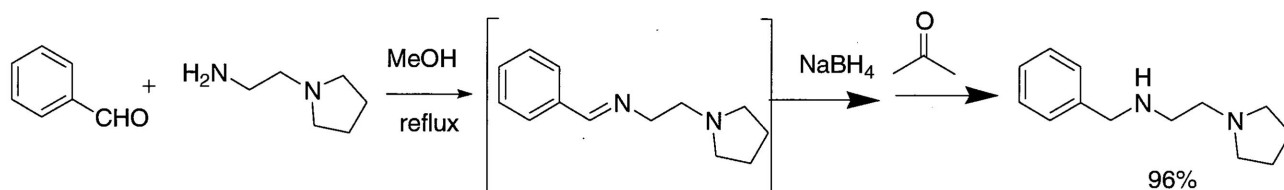
アミノ置換エテントリカルボン酸アミドの閉環段階において、キラルな要素を持つ触媒又は溶媒を用いることによって、光学活性のある環化物を合成することを試みた。



Scheme.4-5 キラルな要素を持つ触媒又は溶媒を用いた不斉合成

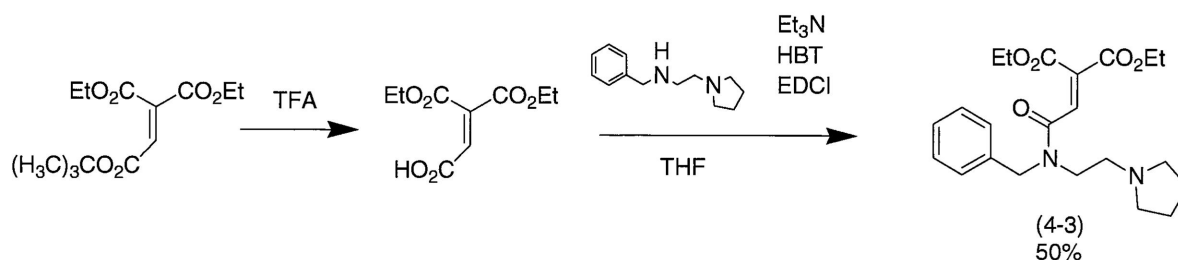
4-3-2 原料合成

原料となるアミンを還元的アミノ化によって合成した。



Scheme.4-6 還元的アミノ化によるアミン合成

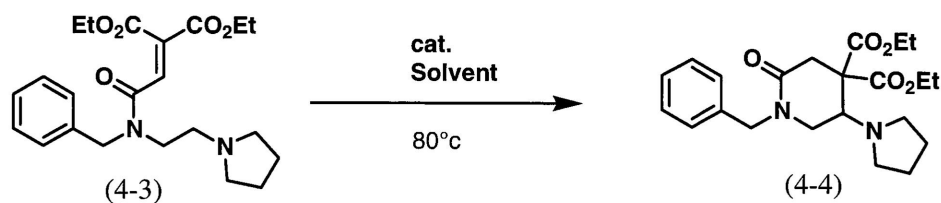
得られたアミンをエテントリカルボン酸とアミド縮合させることによって、環化前駆体(4-3)を得た



Scheme.4-7 アミド縮合

4-3-3 キラルな要素を持つ触媒又は溶媒の検討

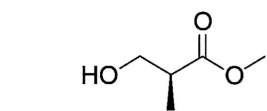
閉環段階においてキラル要素を持つ触媒又は溶媒 (図 18) を比較検討し、不斉合成を達成できるかを検討した。



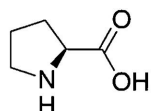
Scheme.4-8 キラル触媒・キラル溶媒を用いた環化反応

表.4-2 キラル触媒・キラル溶媒の比較検討

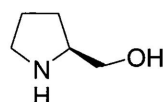
(4-3)	Cat	Solvent	(4-4)	攪拌時間	ee
0.502 mmol (0.202 g)	無し	(R)-(-)-3-ヒドロキシイソ酪酸メチル	32 % (0.065 g)	24 h	1 %
0.663 mmol (0.267 g)	L-(・)プロリン 0.137 mmol(15.8 mg)	CH ₃ CN	21% (0.057 g)	18 h	0.3 %
0.750 mmol (0.302 g)	L-プロリノール 0.236 mmol(23.9 mg)	CH ₃ CN	41% (0.123 g)	18 h	1%
0.529 mmol (0.213 g)	キニジン 0.188 mmol(61.0 mg)	CH ₃ CN	63 % (0.134 g)	18 h	1%



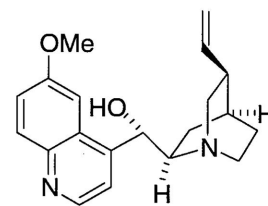
(R)-(-)-3-Hydroxy-2-methylpropionic acid methyl ester



L-Proline



L-(+)-Prolinol



Quinidine

図 18^[8] 検討した触媒又は溶媒

結果、今回試した反応剤では光学活性のある環化物を合成することが出来なかったため、本研究ではこれ以上の検討は打ち切った。これらの触媒・溶媒は反応中心から遠いため不斉を導入できなかったと考察した。

5 N原子を利用したC-H (sp³)結合の活性化と[1,5]ヒドリド移動環化反応における最適条件の再検討

5-1 研究背景

内藤は側鎖にアミノ基を持つエテントリカルボン酸アミドのヒドリド移動環化反応は、ルイス酸を添加せず非プロトン性極性溶媒が良いと報告している (Scheme.5-1,表 5-1)

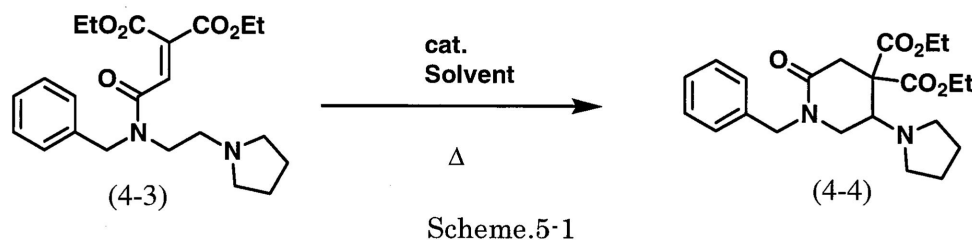


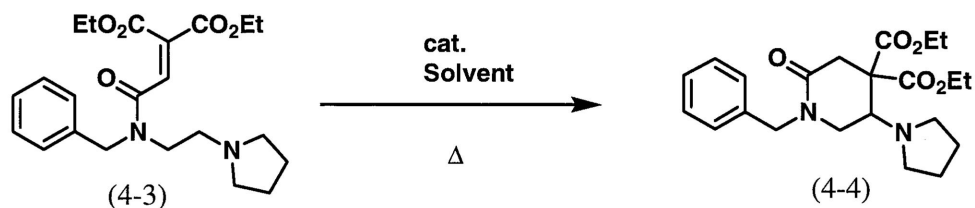
表 5-1

Entry	溶媒	触媒	温度	時間	(4-4)	原料(4-3)回収
1	CH ₂ ClCH ₂ Cl	0.2eq Sc(OTf) ₃	80	18	29%	あり
2	CH ₂ ClCH ₂ Cl	0.5eq SnCl ₄	80	18	22%	あり
3	CH ₂ ClCH ₂ Cl	0.2eq TsOH	80	18	40%	あり
4	CH ₂ ClCH ₂ Cl	1.0eq SnCl ₄	80	18	0%	あり
5	CH ₂ ClCH ₂ Cl	—	80	37	57%	なし
6	トルエン	—	110	18	47%	あり
7	EtOH	—	80	18	75%	なし
8	CH ₃ CN	—	80	20	73%	なし
9	DMF	—	80	20	76%	なし
10	DMSO	—	80	20	35% ^a	なし

しかし、ルイス酸添加かつ非プロトン性極性溶媒の条件においての検討が行われていなかった。そこで本研究ではルイス酸添加・非プロトン性極性溶媒の条件においての検討を行い、ヒドリド移動環化反応が進むかどうかを確かめることを目的とした。

5-2 ルイス酸添加・非プロトン性極性溶媒の条件についての検討

内藤と同じ基質(4-3)を用いて、ルイス酸には $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 非プロトン性極性溶媒としては DMF を用いて検討を行った。



Scheme.5-2

表 5-2

(4-3)	触媒	溶媒	(4-4)	温度	攪拌時間(4-3)
0.239 mmol	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	DMF	21%	80	18 h 27%

環化物(4-4)の収率が下がったことと原料(4-3)が残っていたことから、ルイス酸存在下では極性溶媒中でも反応が進みにくいことが分かった。この結果から、N 原子を利用した C-H (sp^3)結合の活性化と[1,5]ヒドリド移動環化反応において、ルイス酸無し・非プロトン性極性溶媒の条件が適していることが確かめられた。

6 アミド窒素上に水素を持つピペリジン誘導体の合成

6-1 研究背景

本研究室では側鎖にアミノ基を持つエテントリカルボン酸アミドにおいて、アミド窒素にアルキル基（主にベンジル基）を導入している（図 19）。しかしもしアルキル基無し（NH あり）でヒドリド移動環化反応を行うことが出来れば、修飾されていない窒素原子を含むピペリジン誘導体を合成することが出来る。本研究では、アミド窒素上に水素を持つピペリジン誘導体(6-1)のヒドリド移動環化反応による合成を目指した。（図 20）。

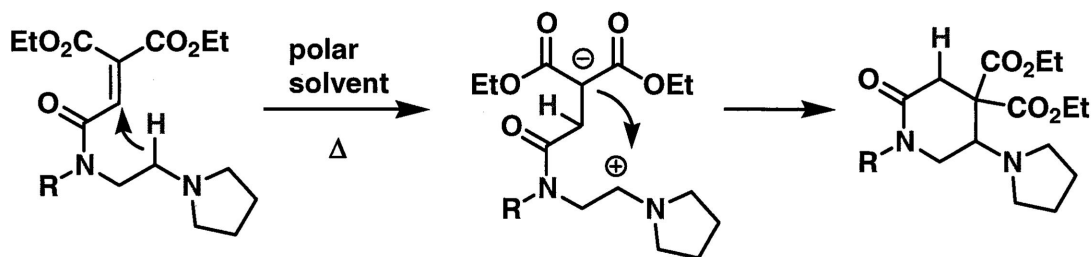


図 19 アミド窒素のアルキル基 R^[7]

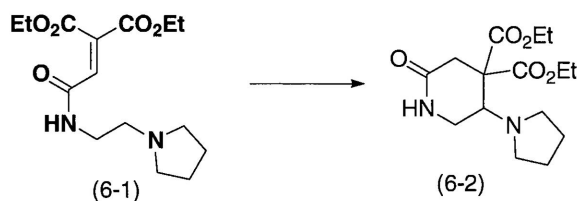
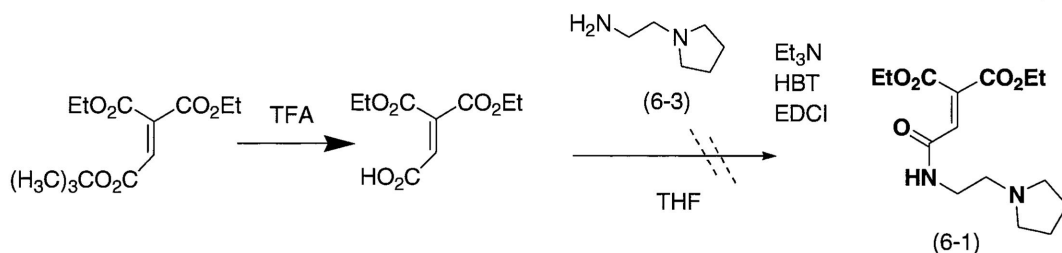


図 20

6-2 原料合成

市販のアミン(6-3)を用いてアミド縮合によって環化前駆体アミド(6-1)の合成を目指した。



Scheme.6-1 第一級アミンを用いたアミド化

しかしアミド(6-1)は合成できず、複雑な混合物を得る結果となった。これは第一級アミン(6-3)がエテントリカルボン酸のアルケン部位に共役付加するなどの副反応が起きてしまったためだと推測した。前駆体アミドを合成することが出来なかったため、本研究ではこれ以上の検討を打ち切った。

7 総括

ジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体の合成

側鎖に立体障害の大きいイソプロピルアミノ基を導入したアミドの[1,5]HT 環化反応において、副生成物のアルコール生成機構も含め検討を行った。副生成物のアルコール生成を抑えるため MS4A を加えることで収率の向上が確認できた。しかし、長時間加熱を行うとアミンを保持した環化物よりも混入する水によるアルコールが多く生成してしまう可能性があるため、加熱時間の調整をより詳細に行うことでさらなる収率の向上の可能性が示唆された。

ジイソプロピルアミノ基の変換反応

ジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体と第一級アミンを反応させることで、双性イオン中間体を経て、ジイソプロピルアミノ基の第一級アミンによる変換反応によって新たに第二級アミノ基を導入できることが明らかとなった。この変換反応においては、窒素原子上の立体的要因や電子的要因が反応の進行に影響を与えていることが推測された。

不斉ヒドリド移動環化反応

(N-Benzoyl-L-alanine)を出発物に用いた際、最初のアミド縮合段階で DMF を溶媒として用いると一部ラセミ化が起こってしまった。そこで溶媒を THF に変えて同じ実験を行ったところ、ee%を向上することができた。これは反応に用いる溶媒の極性がラセミ化に影響していると考察した。ベンゾイル構造を持つ基質は一般的にラセミ化しやすい傾向があるので、さらに他の溶媒を試してラセミ化を防ぐことが出来るか検討していきたい。また別法としてベンゾイル構造を持たない基質からのアミド前駆体の合成も検討していきたい。一方基質にキラリティーを持たせるのではなく、キラリティーを持つ触媒や溶媒によって不斉合成を試みた。しかし本研究で検討した試薬では光学活性のある環化物を得ることはできなかった。これは今回用いた触媒・溶媒は反応中心から遠いため不斉を導入できなかったと考察した。

N 原子を利用した C-H (sp^3)結合の活性化と[1,5]ヒドリド移動環化反応におけるルイス酸存在下条件の再検討

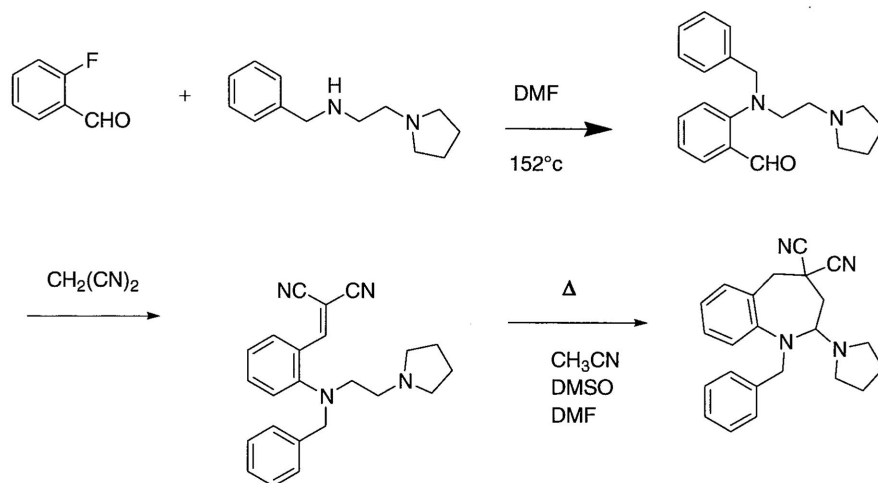
側鎖にアミノ基を持つエテントリカルボン酸アミドのヒドリド移動環化反応は、ルイス酸を添加せず非プロトン性極性溶媒が良いと内藤が報告していたが、ルイス酸添加・非プロトン性極性溶媒の条件における検討が行われていなかった。そこで本研究では内藤と同じ基質を用いて、ルイス酸には Sc(OTf)₃ 非プロトン性極性溶媒としては DMF を用いて検討を行ったところ、反応が遅くなったことが確認できた。この結果より、N 原子を利用した C-H (sp^3)結合の活性化と[1,5]ヒドリド移動環化反応においては、ルイス酸を添加せず非プロトン性極性溶媒が適していることが確かめることが出来た。

アミド窒素上に水素を持つピペリジン誘導体の合成

アミド前駆体が合成できず、複雑な混合物を得る結果となった。これはアミド縮合に用いた第一級アミンが、エテントリカルボン酸のアルケン部位に共役付加するなどの副反応が起きてしまったためだと推測した。前駆体アミドを合成することが出来なかったため、本研究ではこれ以上の検討を打ち切った。

8 今後の展望

エテントリカルボン酸誘導体を本研究室ではヒドリド受容体として利用してきたが、ほかの基質（例えばシアノ基など）をヒドリド受容体として、ヒドリド移動環化反応を起こすことが出来るかについても検討していきたい。



Scheme.8-1 エテントリカルボン酸以外の基質におけるヒドリド移動環化反応の検討^[12]

実験の章

一般の部

実験はすべて窒素気流下で行った。

<蒸留>

実験に使用した溶媒は、以下の方法で乾燥させたものを用いた(表 1)。

表 1. 溶媒の乾燥方法

溶媒	乾燥方法
THF	市販の THF に金属ナトリウム、ベンゾフェノンを加え、1 時間攪拌したものを窒素気流下で蒸留した。
CH ₂ ClCH ₂ Cl	市販の CH ₂ ClCH ₂ Cl に CaH ₂ を加え、1~2 時間放置したものを窒素気流下で蒸留した。
Benzene	市販の Benzene に CaH ₂ を加え、1~2 時間放置したものを窒素気流下で蒸留した。
MeOH	市販の MeOH に CaH ₂ を加え、1~2 時間放置したものを窒素気流下で蒸留した。
EtOH	市販の EtOH に Na を加え、1~2 時間放置したものを窒素気流下で蒸留した。
Et ₃ N	市販の Et ₃ N に CaH ₂ を加え、1~2 時間放置したものを窒素気流下で蒸留した。
CH ₃ CN	市販の CH ₃ CN に CaH ₂ を加え、1~2 時間放置したものを窒素気流下で蒸留した。
DMF	市販の DMF に活性化したモレキュラーシーブを加え乾燥させた。
DMSO	市販の DMSO に活性化したモレキュラーシーブを加え乾燥させた。

*モレキュラーシーブは 200°C で終夜加熱することによって活性化させた

<Rf 値>

Rf 値は TLC 板にて 4cm 展開し判断した。TLC 板のスポットは UV ランプ(254nm)の吸収、及びヨウ素の呈色で判断した。

<カラムクロマトグラフィー>

カラムクロマトグラフィーの充填剤には和光純薬工業製シリカゲル(C-200)を使用した。

測定機器は以下のものを使用した。

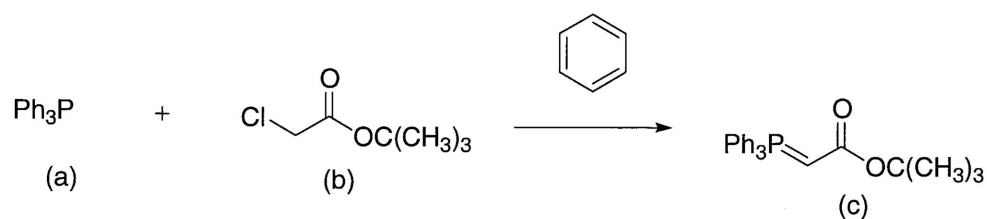
<UV ランプ>…AS ONE HandyUV LampSUV-4(254nm)

<核磁気共鳴スペクトル(NMR)> …バリアン製 INOVA-400 型(400MHz)

<赤外吸収スペクトル(IR)> …日本分光工業製 FT/IR-460 Plus 型 赤外分光計

<高速液体クロマトグラフィー装置(HPLC)> …日本分光工業社製 DG-980-50, PU980×2, CO965, UV970, AS-950 データ処理ソフト: ChromNAV

Wittig 試薬の合成



クロロ酢酸 t-ブチル(b)(16.0 mL : 16.8 g : 112 mmol)にベンゼン(20 mL)を加え、溶液とし、 Ph_3P (26.2068 g : 99.92 mmol)を加えて攪拌し、溶解後、第二実験室の乾燥機の上で 15 日間放置した。

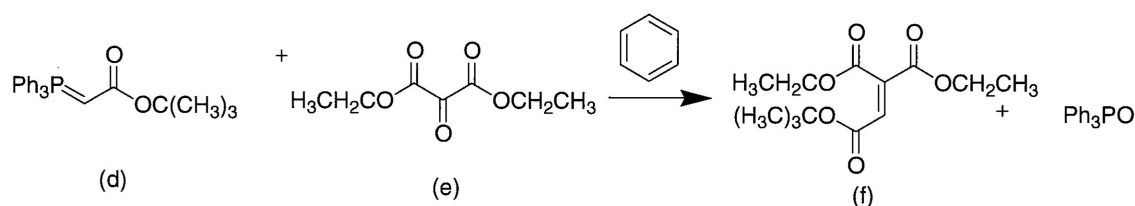
生じた結晶を吸引濾過で濾取し、結晶をビーカーに入れ、精製水 400 mL に溶解させた。これをかき混ぜながら、 NaOH aq (NaOH (4.71 g : 118 mmol)を精製水 228 mL に溶かした溶液)をゆっくり加え、30 分間ゆっくり攪拌した。生じた沈殿を吸引濾過で濾取し、風乾した。風乾後、真空乾燥してから収量を測定した。

収量 : 32.41 g

収率 : 86%

色・形状 : 無色の粉末固体

Wittig 反応



窒素気流下、(d) 7.537g (20mmol) に無水ベンゼン 40ml を加え、 0°C に冷却した。これに (2) 3.1ml(3.483g : 20mmol)を加え、 0°C で 1 時間攪拌後、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、エーテルを加え、生じた沈殿 (Ph_3PO) を自然ろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、 ^1H NMR (CDCl_3) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane:Ether=1:0~4:1~2:1) で精製した。

収量 : 3.534g

収率 : 65%

Rf 値 : 0.6(Hexane : Ether = 2 : 1)

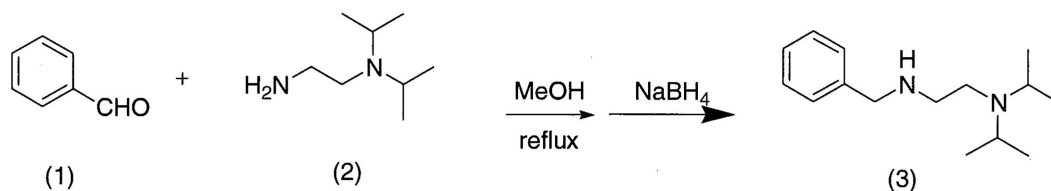
色・形状 : 無色の油状物

*蒸留済みのベンゼンが 40 mL に足りず、「(d) 7.564 g(20 mmol)、無水ベンゼン 20 mL、(e) 3.1 mL (20 mmol)で室温 17 時間攪拌」で実験を行ったところ、収率は 75%であった。

合成の部

ジイソプロピルアミノ基置換ピペリジン誘導体の合成

Exp.1 (原料合成)

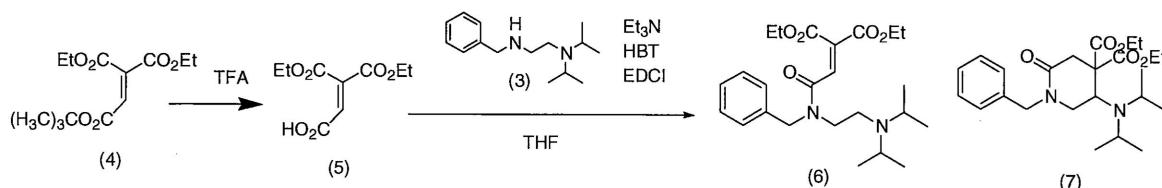


(2) 1.75 ml(1.45 g : 10 mmol)に無水メタノール 6.8 ml を加え溶液にし、攪拌しながら(1)1.02 ml(1.07 g : 10 mmol)を加え、30 分間加熱還流を行った。その後冷却し、0°C攪拌下で水素化ホウ素ナトリウム 561.4 mg(14.8 mmol)を数回に分けてゆっくり加え、室温で 18 時間攪拌した。過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解するため、アセトン を 3.0 ml(40.5 mmol)加え、反応物を減圧濃縮した。CH₂Cl₂で抽出し、有機層を精製水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、¹HNMR (CDCl₃) を測定した。

[収量・収率]

2.255 g (Rf : 0.25 [TLC : Ether], 96% (薄い黄色油状物質)

Exp.2 (ジイソプロピルアミノ基置換エテントリカルボン酸アミドの合成)



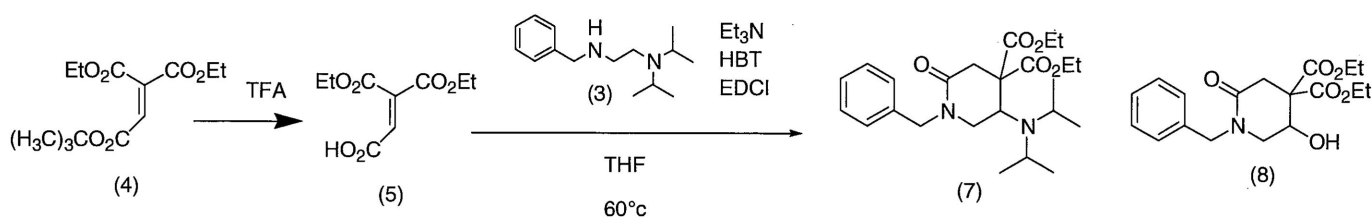
窒素気流下で、(4) 0.823g (3.02mmol) に TFA を 12.0ml 加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ と共沸させ (5) を得た。窒素気流下で (5) の THF 溶液(THF : 4.1 ml)を 0°C で攪拌しながら (3) (0.699 g : 2.98 mmol), Et₃N(0.420 ml : 0.305 g : 3.0 mmol), HBT(850.2 mg : 6.29 mmol), EDCI(607.2mg : 3.17 mmol)を加え、0°C で 1 時間攪拌した。その後、室温に戻し 18 時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、CH₂Cl₂ で抽出した後、飽和 NaHCO₃ aq で洗った。その後、2M クエン酸 aq、1M NaOH aq で有機層を洗った後、無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し¹HNMR (CDCl₃) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane : Ether = 1 : 1 ~ Ether ~ Ether : MeOH = 1 : 1) で精製した。精製後、まだ不純物が含まれていたため再びカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane : Ether = 3 : 1 ~ 1 : 1 ~ 1 : 3 ~ Ether) で精製した。

[収量・収率]

(6) : 0.412g (Rf : 0.50 [TLC , Ether], 32% (不純物を含む)

(7) : 0.289g (Rf : 0.85 [TLC , Ether], 22% (褐色の油状物質)

Exp.3 (連続的環化反応)



窒素気流下で、(4) 0.274 g(1.01 mmol)に TFA を 4.0 ml 加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、 CH_2Cl_2 と共沸させ(5)を得た。窒素気流下で(5)の THF 溶液(THF : 1.35 ml)に MS4A(粉末: 495 mg)を加え、 0°C で攪拌しながら(3)(0.234 g : 1.00 mmol), Et_3N (0.140 ml : 0.102 g : 1.0 mmol), HBT(270.0 mg : 2.00 mmol), EDCI(193.5 mg : 1.01 mmol) を加え、 0°C で 1 時間攪拌した。その後、 60°C に昇温し 21 時間攪拌した。反応生成物を減圧濃縮し、 CH_2Cl_2 で抽出した後、飽和 NaHCO_3 aq, 2 M クエン酸 aq, 1 M NaOH aq で有機層を洗った後、無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。乾燥剤をろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し ^1H NMR (CDCl_3) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 0 : 1) で精製した。

[収量・収率]

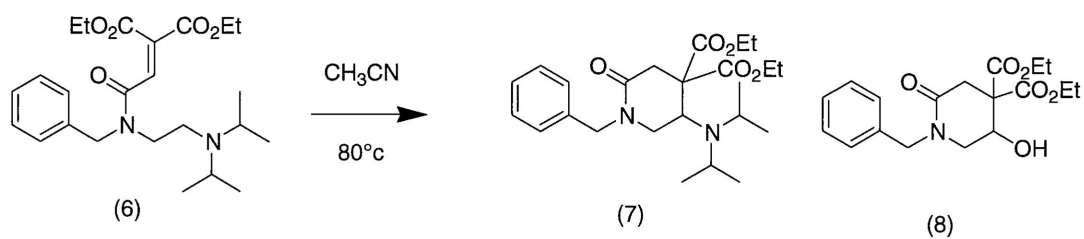
(7) : 0.213 g (Rf : 0.75 [TLC, Hexane : 酢酸エチル = 1 : 2], 49% (褐色の油状物質))

(8) : 0.114 g (Rf : 0.20 [TLC, Hexane : 酢酸エチル = 1 : 2], 33% (やや黄色を帯びた無色固体))

当実験は他に条件を変えて比較検討を行った。結果をまとめて表に示す。

(4)	(3)	(7)	(8)	備考
2.55 mmol	2.54 mmol	34 %	22 %	60°C 13 h MS4A 無し
3.03 mmol	2.18 mmol	55%	12 %	60°C 3 h MS4A 無し
3.03 mmol	3.00 mmol	46%	15%(不純物あり)	60°C 3 h MS4A 無し
5.02 mmol	4.34 mmol	44%	回収せず	60°C 3 h MS4A 無し
1.00 mmol	1.01 mmol	35%	10%	60°C 3 h MS4A (粉末) *MS4A を濾過で除いた
1.01 mmol	1.02 mmol	44%	17%	60°C 3 h MS4A (1/16)
1.01 mmol	0.99 mmol	46%		60°C 3 h MS4A (粉末) *中間体アミド 19%生成 *MS4A はカラムで除いた

Exp.4 (環化反応)



窒素気流下、(6) 0.402 g(0.929 mmol)に CH_3CN を 1.86 ml(35.6 mmol)加え、 80°C に昇温し、13時間 30分攪拌した。室温まで冷却し、減圧濃縮し ^1H NMR (CDCl_3)を測定した。

粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane:Ether=1:1~1:2~1:3~Ether)で精製した。

[収量・収率]

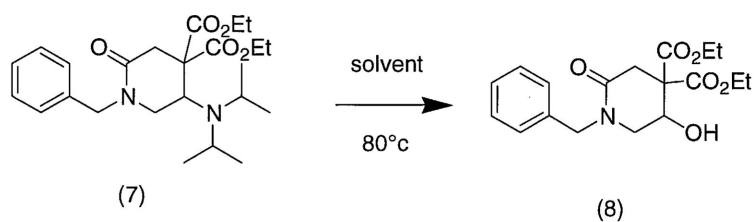
(7) 0.049 g (Rf:0.50 [TLC, Hexane:Ether = 1:3], 12% (褐色の油状物質)

(8) 0.197 g (Rf:0.10 [TLC, Hexane:Ether = 1:3], 61% (やや黄色を帯びた無色固体)

mp $81 \sim 83^\circ\text{C}$

ジイソプロピルアミノ基の変換反応

Exp.5 (アルコールへの変換反応)



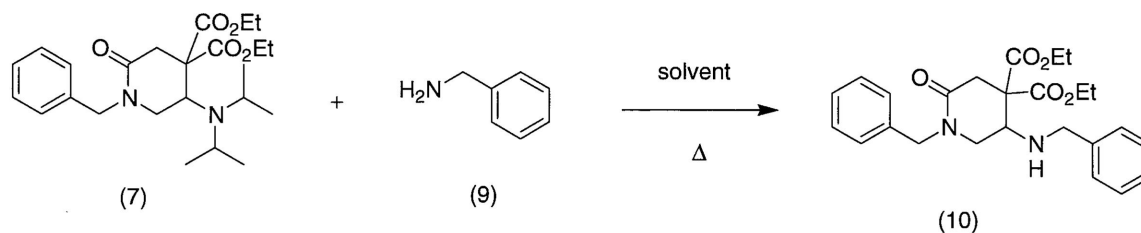
窒素気流下、(7)に溶媒を加え 80°Cに昇温し終夜攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。

*以下、二つの条件をまとめて表に示す

(7)	溶媒	時間	(8)	備考
0.33 mmol (0.141 g)	CH ₃ CN (0.65 mL : 12 mmol)	25 h	57% (0.065 g)	カラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane: Ether = 1:1 ~ 1:3 ~ Ether ~ MeOH : Ether =1:1)
0.31 mmol (0.133 g)	EtOH (0.60 mL : 10 mmol)	24 h	62% (0.065 g)	カラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane: 酢酸エチル = 3:1 ~ 2:1)

*(8)Rf : 0.25 [TLC , Ether] , (褐色の油状物質)

Exp.6 (ジイソプロピルアミノ基を第二級アミノ基へ置換する条件の検討)



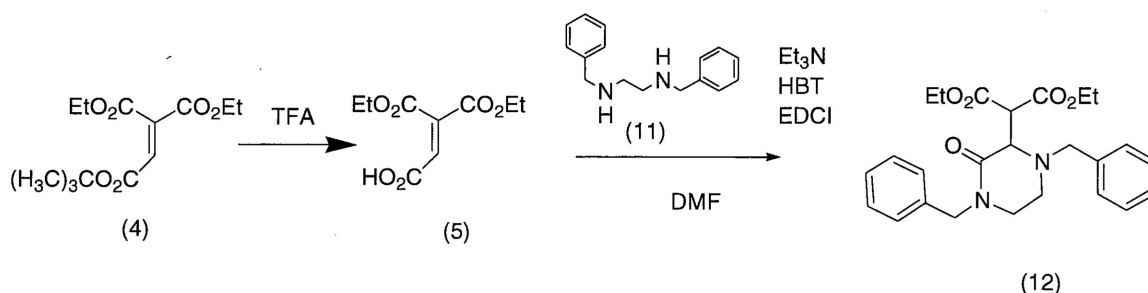
窒素気流下、(7)(0.218 g : 0.504 mmol)に(9)(0.110 ml : 1.00 mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol)を加え 80°Cに昇温し 10 時間 30 分攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane: 酢酸エチル = 4:1 ~ 2:1 ~ 1:1 ~ MeOH) で精製した。精製後、不純物が含まれていたため再びカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane: 酢酸エチル = 4:1) で精製した。

*以下、同じ実験 (反応条件はそれぞれ変更してある) をまとめて表に示す

(7)	(9)	溶媒	温度	(10)	攪拌時間	備考
0.492 mmol (0.213 g)	1.00 mmol (0.110 mL : 0.107 g)	ClCH ₂ CH ₂ Cl (1.0 mL)	80°C	0 %	14.5 h	(7) を 91% (不純物を含む) 回収した
0.494 mmol (0.214 g)	1.00 mmol (0.110 mL : 0.107 g)	CH ₃ CN (1.0 mL)	80°C	47 % (0.102 g)	11.5 h	(7) を 16%回収した
0.508 mmol (0.220 g)	9.2 mmol (1.0 mL : 0.983 g)	無し	80°C	4 % (0.008 g)	18 h	生成物はほぼ不純物 (わずかに(7)を含む)
0.504 mmol (0.218 g)	1.00 mmol (0.110 mL : 0.107 g)	DMSO (1.0 mL)	80°C	88 % (0.192 g)	10.5 h	
0.731 mmol (0.316 g)	1.45 mmol (0.160 mL : 0.157 g)	DMSO (1.46 mL)	120°C	77%	10.5 h	カラム前に酢酸エチル で抽出 (水層は精製水) してから、カラムを行 った

*(10)Rf : 0.65 [TLC, Hexane : 酢酸エチル = 1 : 2], (無色の油状物質)

Exp.7 (1,2-ジアミンを用いた連続的環化反応による第二級アミノ基置換ピペリジン誘導体の合成の試み)



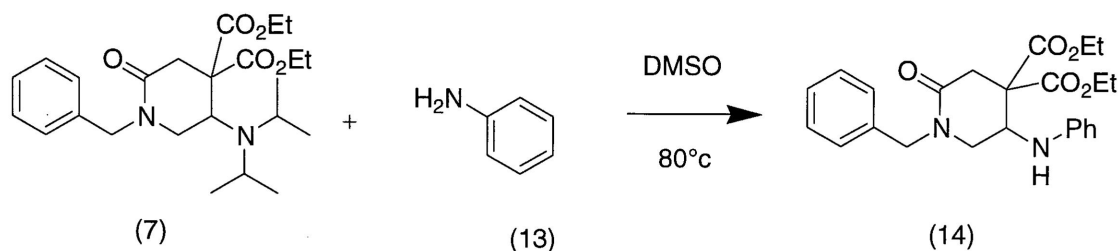
窒素気流下で、(4)0.549 g(2.02 mmol)に TFA を 8.0 ml 加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、 CH_2Cl_2 と共沸させ(5)を得た。窒素気流下で(5)の DMF 溶液(2.7 ml)を 0°C で攪拌し、(11)(0.47 ml : 2.0 mmol), Et_3N (0.28 ml : 0.203 g : 2.0 mmol), HBT(545.1 mg : 4.034 mmol), EDCI(396.7 mg : 2.069 mmol) を加え、 80°C に昇温し 17 時間 30 分攪拌した。反応生成物を室温まで冷却後、 CH_2Cl_2 (100 ml) で抽出した後、飽和 NaHCO_3aq (40 ml), 2M クエン酸 aq (10 ml), 飽和 NaHCO_3aq (10 ml), 精製水(10 ml) で有機層を洗った後、無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。乾燥剤をろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) を測定した。粗生成物を CH_2Cl_2 と精製水で 3 回洗い、有機層に無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。乾燥剤をろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5% 含水シリカゲル、Hexane : Ether = 4 : 1 ~ 2 : 1 ~ 1 : 1 ~ Ether ~ MeOH : Ether = 1 : 1 ~ MeOH) で精製した。

[収量・収率]

(12) 0.551 g (Rf : 0.65 [TLC , Hexane : 酢酸エチル = 1 : 2] , 63% (黄色の油状物質)

*(10)ではなく(12)が得られた。[10]

Exp.8 (アニリン置換による第二級アミノ基の導入)

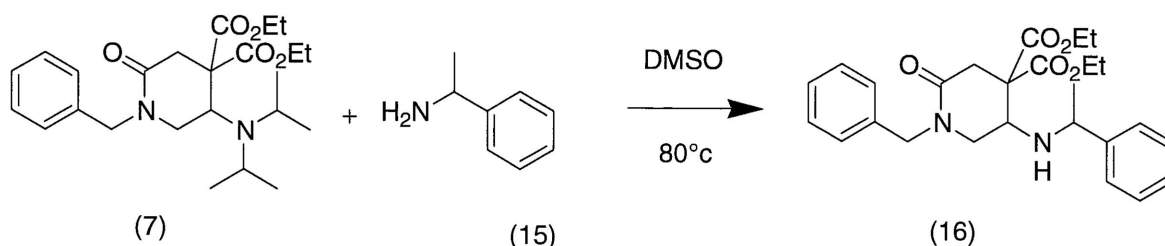


窒素気流下、(7)(0.220 g : 0.509 mmol)にアニリン(0.091 ml : 0.093 g : 1.0 mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol) を加え 80°C に昇温し 12 時間攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物を精製水と酢酸エチルで洗い、油層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥材を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5% 含水シリカゲル、Hexane : 酢酸エチル = 14 : 1 ~ 10 : 1 ~ 5 : 1 ~ 4 : 1) で精製した。

[収量・収率]

(14) 0.118 g (Rf : 0.15 [TLC , Hexane : 酢酸エチル = 3 : 1] , 55% (赤色の油状物質)

Exp.9 (DL-フェニルエチルアミン置換による第二級アミノ基の導入)

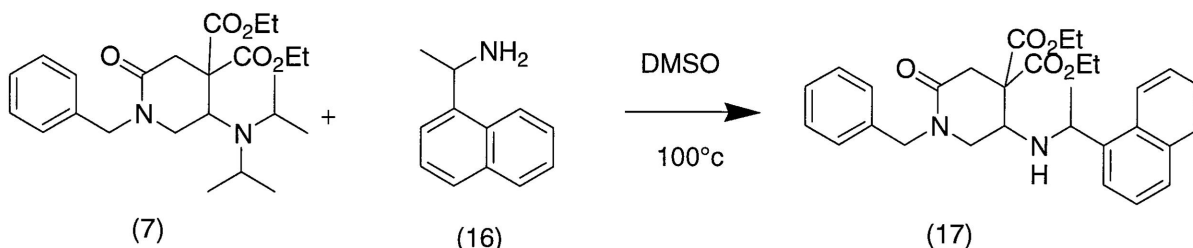


窒素気流下、(7)(0.214 g : 0.494 mmol)に DL-1-フェニルエチルアミン(15)(0.124 g : 1.02 mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol)を加え 80°Cに昇温し 10 時間 30 分攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物を精製水と酢酸エチルで洗い、油層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥材を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Ether : Hexane = 1:3 ~ Ether ~ Ether : MeOH = 3:1) で精製した。

[収量・収率]

(16) 0.105 g (Rf : 0.55 [TLC , Hexane : 酢酸エチル = 1 : 2] , 47% (淡赤色の油状物質)
dr = 1.3 : 1 (相対配置は不明)

Exp.10 (DL-1-(1-ナフチル)エチルアミン置換による第二級アミノ基の導入)



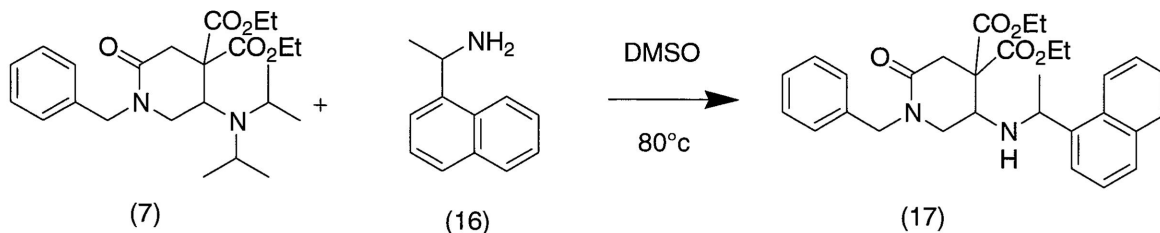
窒素気流下、(7)(0.273 g : 0.631 mmol)に DL-1-(1-ナフチル)エチルアミン(16)(0.200 ml : 0.214 g : 1.25 mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol)を加え 100 °Cに昇温し 10.5 h 攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチルを加え溶液とし、精製水で洗った後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥材を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。

粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Ether : Hexane = 1:3 ~ 2:1 ~ Ether) で精製した。

[収量・収率]

(17) 0.244 g (Rf : 0.6 [TLC , Ether] , 77% (褐色の油状物質)
dr = 1.3 : 1 (相対配置は不明)

Exp.11 (DL-1-(1-ナフチル)エチルアミン置換による第二級アミノ基の導入)



窒素気流下、(31)(0.238 g : 0.550 mmol)に DL-1-(1-ナフチル)エチルアミン(16)(0.16 ml : 0.171 g : 1.0 mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol)を加え 80°Cに昇温し 10 時間 30 分攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物を精製水と酢酸エチルで洗い、油層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥材を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5% 含水シリカゲル、Ether : Hexane = 1:3 ~ 1:1 ~ 2:1 ~ Ether : MeOH = 3:1 ~ MeOH) で精製した。精製後、少量の(7)を含んだ結晶が得られたため、再結晶法 (溶媒 : 酢酸エチル) により精製した。精製後、ろ液(a)と結晶に分け、それぞれ NMR を測定した。まだ結晶に(7)が残っていたため再度再結晶法 (溶媒 : 酢酸エチルと Hexane) により精製した。再結晶後、ろ液(b)と結晶に分け、それぞれ NMR を測定した。

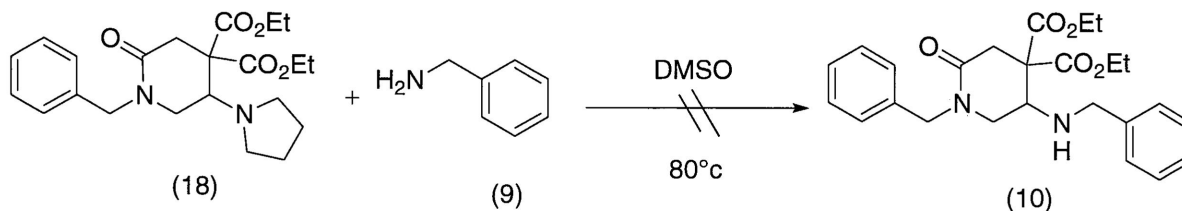
[収量・収率]

(ろ液(a)+ろ液(b)を濃縮) 0.107 g (Rf : 0.60 [TLC, Ether] 39% (褐色の油状物質) dr = 1 : 0.7
 (結晶) 0.052 g (Rf : 0.60 [TLC, Ether] 19% (無色の結晶 : 主生成物)

ろ液を濃縮したもの(0.107 g : 0.213 mmol)を DMSO (0.60 ml : 8.5 mmol)に溶かし、80°Cで 6 時間攪拌した。攪拌を止め、室温まで冷却し、反応混合物を精製水と酢酸エチルで洗い、油層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥剤を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した(粗生成物: 0.084g dr = 1 : 1.04)。結晶(0.039g : 0.078 mmol)を DMSO (0.6 ml : 8.45 mmol : 0.66 g)に溶かし、80°Cで 23 時間攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物を精製水と酢酸エチルで洗い油層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後ろ過で乾燥材を取り除き、減圧濃縮し、NMR を測定したがジアステレオマー間の変化は見られなかった。

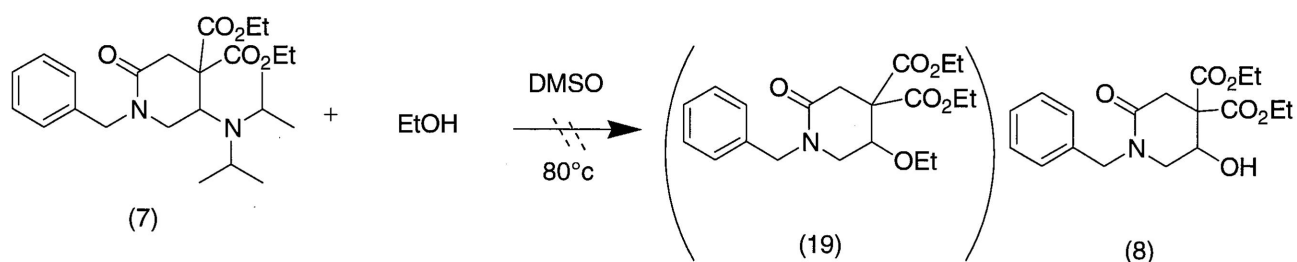
*ジアステレオマー混合物全体の dr = 1 : 1.6

Exp.12 (ピロリジル基の第二級アミノ基への変換)



窒素気流下、(33)(0.204 g : 0.507 mmol)にベンジルアミン(0.11 ml : 0.107 g : 1.0mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol)を加え 80°Cに昇温し 10 時間 30 分攪拌した。攪拌を止め、室温まで冷却し、反応混合物を精製水と酢酸エチルで洗い、油層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥剤を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。NMR 測定の結果、(10)の生成は認められなかった。

Exp.13 (EtOH によるジイソプロピルアミノ基の置換)



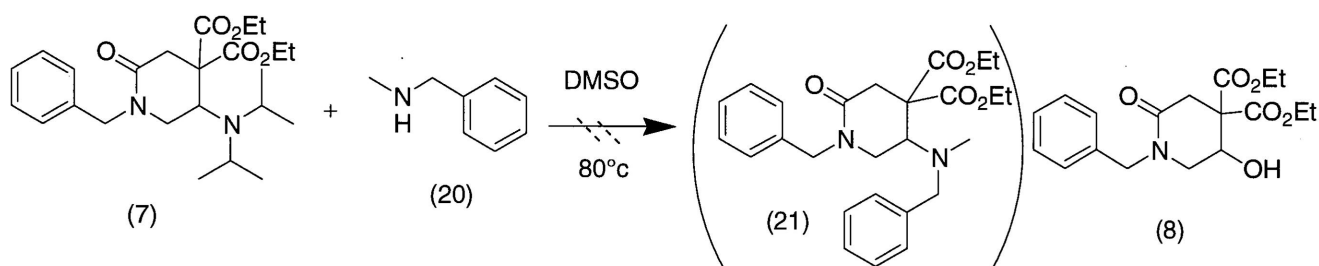
窒素気流下、(7)(0.304 g : 0.703 mmol)に EtOH(0.080 ml : 0.063 g : 1.4 mmol)、DMSO (1.0 ml : 14 mmol)を加え 80 °C に昇温し 10.5 h 攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチルを加え溶液とし、精製水で洗った後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥材を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。測定結果より、(19)は生成が認められず、アルコール(8)と原料(7)が認められた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Ether : Hexane = 1:1 ~ 2:1 ~ Ether) で精製した。

[収量・収率]

(8) 0.050 g (Rf : 0 [TLC, Ether : Hexane = 2 : 1], 20% (褐色の油状物質))

*(7) (原料回収) 0.098 g, 32%

Exp.14 (N-メチルベンジルアミンを用いた第三級アミノ基の導入)



窒素気流下、(5)(0.220 g : 0.509 mmol)に DMSO (1.0 mL : 14 mmol)を加え溶液とした後、200°Cで終夜加熱したことにより活性化させた MS4A (252.4 mg : 粉末) を加え、N-メチルベンジルアミン(0.1246 g : 1.028 mmol)を加えて 80 °C に昇温し 21.5 h 攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチルを加え溶液とし、精製水で洗った後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥材を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。測定結果より、(21)の生成は認められず、原料(7)とアルコール(8)が認められた。

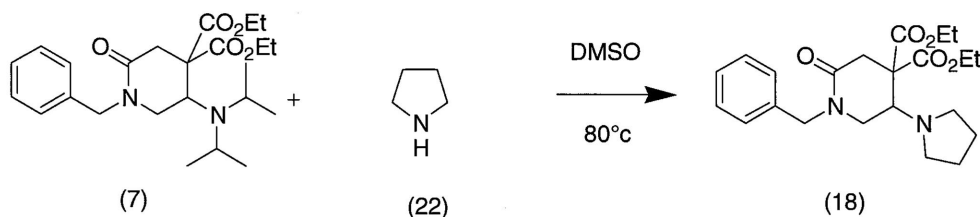
粗生成物をカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、Hexane : 酢酸エチル = 1:0 ~ 4:1 ~ 2:1 ~ 0:1) で精製した。

[収量・収率]

(8) 0.063 g (Rf : 0.36 [TLC, Hexane : 酢酸エチル = 2 : 1], 35% (褐色の油状物質))

*(7) (原料回収) 0.091 g, 41%

Exp.15 (ピロリジンを用いた第三級アミノ基の導入)

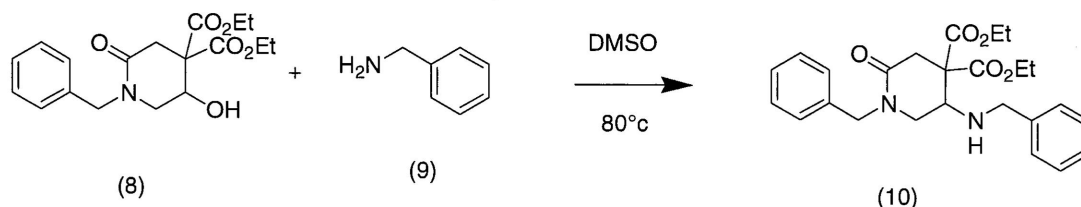


窒素気流下、(7)にピロリジンを加え、DMSO を加え溶液とした後、MS4A (粉末) を加え 80 °Cに昇温し終夜攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチルを加え溶液とし、精製水で洗った後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥剤を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane : 酢酸エチル = 13:1 ~ 6:1 ~ 4:1 ~ 3:1 ~ 0:1) で精製した。

(7)	溶媒	攪拌時間	(22)	MS4A (粉末)	(18)	備考
0.509 mmol (0.220 g)	DMSO (1.0 mL , 14 mmol)	19 h	1.01 mmol (0.0718 g)	247 mg	41% (0.084 g) *わずかに 不純物含む	アルコール(8) : 24% 原料(7) : 11%
0.497 mmol (0.215 g)	DMSO (1.0 mL , 14 mmol)	10 h	1.02 mmol (0.0726 g)	無し	26%	アルコール(8) : 47% 原料(7) : わずかに確認

*(18)Rf : 0.45 [TLC , Hexane : 酢酸エチル = 1 : 1] , (淡黄色の油状物質)

Exp.16 (アルコールから第二級アミノ基への変換)



窒素気流下、(8)(0.193 g : 0.552 mmol)に(9)(0.20 ml : 0.197 g : 1.83 mmol)、DMSO (1.1 ml : 15 mmol) を加え 80°Cに昇温し 12 時間 30 分攪拌した。攪拌を止め室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチルを加え溶液とし、精製水で洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過で乾燥剤を取り除き、ろ液を減圧濃縮し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Hexane: 酢酸エチル = 4:1 ~ 2:1 ~ 酢酸エチル ~ MeOH : 酢酸エチル = 1:1) で精製した。

[収量・収率]

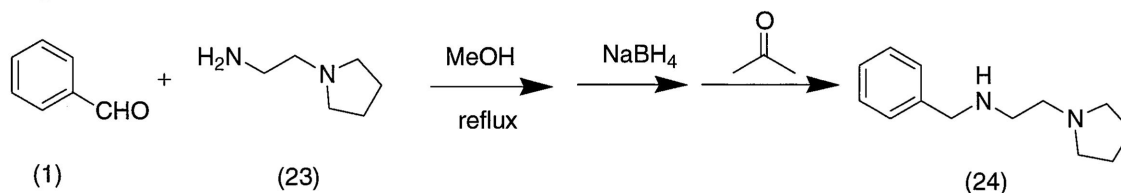
(10) 0.040 g (Rf : 0.60 [TLC , Hexane : 酢酸エチル = 1 : 2] , 16% (無色の油状物質)

(8) 0.073g (Rf : 0.34 [TLC , Hexane : 酢酸エチル = 3 : 1] , 38% (褐色の油状物質)

*(8)(0.063 g : 0.180 mmol)、(9)(0.040 mL : 0.039 g)、DMSO 0.36 mL 、 18 h の条件で同じ実験を行った結果、(10) 0.020 g 25% (無色透明の油状物質) (8) 0.023g , 37% (褐色の油状物質) となった。

ピロリジル基置換ピペリジン誘導体の合成

Exp.17 (原料合成)



(23) 0.558 ml (0.508 g : 4.45 mmol) に無水メタノール 3.4 ml を加え溶液にし、攪拌しながら (1) 0.505 ml (0.531 g : 5.00 mmol) を加え、30 分間加熱還流を行った。その後冷却し、0°C 攪拌下で水素化ホウ素ナトリウム 297 mg (7.75 mmol) を数回に分けてゆっくり加え、18 時間攪拌した。過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解するため、アセトンを 3.7 ml (50 mmol) 加え、反応物を減圧濃縮した。CH₂Cl₂ と蒸留水で抽出を行い、油層を精製水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、¹H NMR (CDCl₃) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5% 含水シリカゲル、Ether ~ MeOH : Ether = 1 : 5 ~ 1 : 2.5 ~ 1 : 1 ~ MeOH) で精製した。

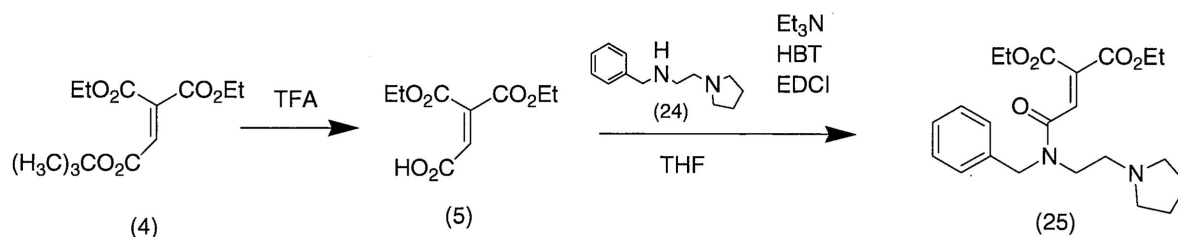
[収量・収率]

(8) 0.872 g (Rf : 0.2 [TLC, Ether], 96% (黄色の油状物質))

当実験は、条件を変えて複数行った。それらを表に示す。

(1)	(23)	攪拌時間	NaBH ₄	無水 MeOH	acetone	備考
5.0 mmol (0.51 mL : 0.531 g)	5.0 mmol (0.63 mL : 0.573 g)	19 h	7.716 mmol (291.9 mg)	3.4 mL	25.0 mmol (1.84 mL)	*カラム前に粗生成物に酢酸エチルを加え溶液とし、1 M 塩酸 (20 mL) で抽出し、水層に 1 M NaOHaq を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。 *カラムクロマトグラフィー (Ether : MeOH = 1 : 1) 収率 : 58%
10.4 mmol (1.05 mL : 1.103 g)	10.0 mmol (1.143 g)	24 h	15.24 mmol (576.4 mg)	6.8 mL	50 mmol (3.7 mL)	*カラムクロマトグラフィー (Ether : MeOH = 1 : 0 ~ 1 : 5 ~ 0 : 1) 収率 : 59%
2.97 mmol (0.300 mL : 0.315 g)	3.047 mmol (0.3479 g)	24 h	4.631 mmol (175.2 mg)	2.0 mL	15.0 mmol (1.10 mL)	カラムせず 収率 : 88%

Exp.18 (アミド縮合)



窒素気流下で、(4) 0.818 g(3.00mmol)に TFA を 12ml 加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ と共沸させ(5)を得た。窒素気流下(5)の THF 溶液(THF : 4.10 mL)を 0°C で攪拌しながら(24)(0.591 g : 2.89 mmol) , Et₃N(0.42 mL : 0.305 g : 3.0 mmol) , HBT(831.9 mg : 6.156 mmol),EDCI (604.5 mg : 3.153 mmol)を加え、0°C で 1 時間攪拌した後、室温に戻し 18 時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、CH₂Cl₂ を加えて溶液とした後、飽和 NaHCO₃aq で洗った。その後、有機層に無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し¹HNMR (CDCl₃) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Ether : MeOH = 5 : 1 ~ 1 : 1 ~ 0 : 1) で精製した。

[収量・収率]

(25) 0.585 g (Rf : 0.5 [TLC , Ether MeOH = 1 : 1] , 50% (褐色の油状物質)

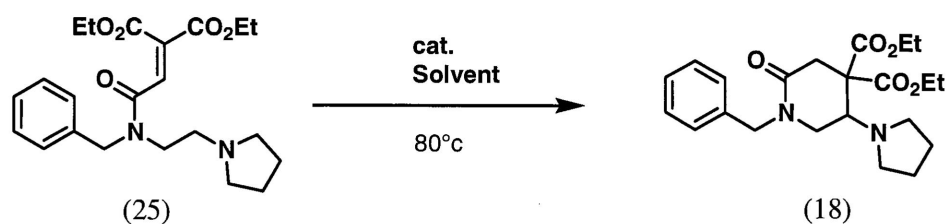
*反応後の処理で、飽和 NaHCO₃aq 、 2M クエン酸 aq 、 1M NaOH aq を用いた時は、

収量 : 0.186 g

収率 : 23%

の結果となった。

Exp.19 (環化反応)



(25)に溶媒を加え、触媒を加え、80°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却し、NMR を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。

当実験は溶媒・触媒を比較検討した。結果を表に示す

(25)	Cat	solvent	(18)	時間	ee	備考
0.502 mmol (0.202 g)	無し	(R)-(-)-3-ヒドロキシソ酪酸メチル 1.0 mL	32 % (0.065 g)	24 h	1 % $t_{R1}=12.1$ min (minor) $t_{R2}=43.1$ min (major)	*カラム前に粗生成物に酢酸エチルを加え溶液とし、1 M 塩酸で抽出し、塩酸層を酢酸エチルで洗い、塩酸層に 1 M NaOHaq を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。 *カラムクロマトグラフィー (Hexane : Ether = 3 : 1 ~ 1 : 1)
0.663 mmol (0.267 g)	L-(-)プロリン 0.137 mmol (15.8 mg)	CH ₃ CN 1.32 mL	21% (0.057 g)	18 h	0.3 % $t_{R1}=12.1$ min (minor) $t_{R2}=45.0$ min (major)	*カラムクロマトグラフィー (Hexane : Ether = 3 : 1 ~ 1 : 1 ~ Ether ~ MeOH)
0.750 mmol (0.302 g)	L-プロリノール 0.236 mmol (23.9 mg)	CH ₃ CN 1.5 mL	41% (0.123 g)	18 h	1% $t_{R1}=13.8$ min (minor) $t_{R2}=52.4$ min (major)	*カラムクロマトグラフィー (Hexane : Ether = 4 : 1 ~ 1 : 1 ~ MeOH)
0.529 mmol (0.213 g)	キニジン 0.188 mmol (61.0 mg)	CH ₃ CN 1.0 mL	63 % (0.134 g)	18 h	1% $t_{R1}=15.6$ min (minor) $t_{R2}=60.5$ min (major)	*カラムクロマトグラフィー (Hexane : Ether = 4 : 1 ~ 1 : 1 ~ MeOH)
0.239 mmol (0.096 g)	Sc(OTf) ₃ 0.0457 mmol (22.5 mg)	DMF 0.480 mL	21% (0.020 g)	18 h	測定せず	*カラムクロマトグラフィー (Hexane : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ MeOH) *(25)を 27%(0.026 g)回収した

*Rf: 0.85 [TLC, Ether], (無色 (わずかに黄色がかった) の油状物質)

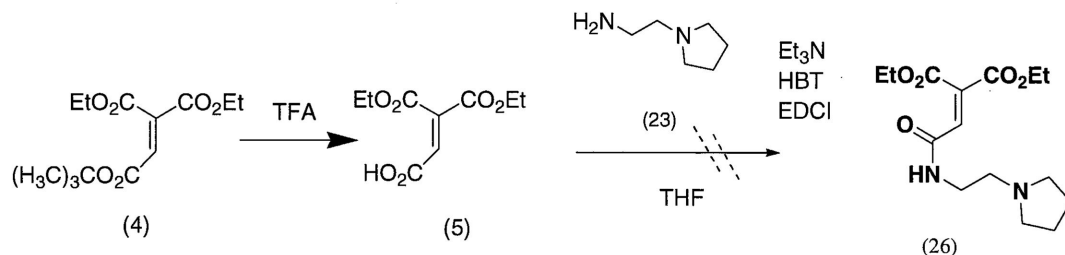
[HPLC 測定条件]

注入量: 10.00 [μL] 取込時間: 119.0 [min] 展開溶媒[Hexane:イソプロパノール=7:3]

カラム: AS-H(0.46Φ×25 cm) 波長: 220nm カラム温度: 30℃ 流速: 1.0 mL/min

アミド窒素上に水素を持つピペリジン誘導体の合成

Exp.20 (第一級アミンを持つ 1,2-ジアミンを用いたアミド縮合)



窒素気流下で、(4) 0.271 g(0.995 mmol)に TFA を 4.0 mL 加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ と共沸させ(5)を得た。窒素気流下(5)の THF 溶液(THF:1.35 mL)を 0℃で攪拌しながら(23)(0.120 g:1.05 mmol), Et₃N(0.140 mL:0.102 g:1.00 mmol), HBT(277.1 mg:2.051 mmol), EDCI (194.6 mg:1.015 mmol)を加え、0℃で 1 時間攪拌した後、室温で 19 時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、CH₂Cl₂を加えて溶液とした後、有機層を飽和 NaHCO₃ aq, 2 M クエン酸 aq, 1 M NaOH aq で洗った。その後、有機層に無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し¹HNMR (CDCl₃) を測定した。(A:0.061g)

クエン酸層に、1 M NaOH aq を加え塩基性とし、CH₂Cl₂ で抽出した。CH₂Cl₂ 層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、硫酸ナトリウムをろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し¹HNMR (CDCl₃) を測定した。(B:0.034 g)

A と B を合わせてカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、Ether:MeOH=4:1~MeOH) で精製したが、(26)を得ることはできず、NMR から複雑な混合物であった。

反応後処理の方法・攪拌温度を変えて比較検討した。それを表に示す。

(4)	(23)	攪拌温度	攪拌時間	結果	反応後処理
1.00 mmol (0.275 g)	1.05 mmol (0.120 g)	60℃	22 h	複雑な混合物	*飽和 NaHCO ₃ aq のみ *カラムクロマトグラフィー (Ether:MeOH=5:1~1:1~MeOH)
1.02 mmol (0.277 g)	1.07 mmol (0.123 g)	r.t.	25 h	複雑な混合物	*飽和 NaHCO ₃ aq のみ *カラムクロマトグラフィー (Ether:MeOH=4:1~MeOH)

ピロリジン誘導体のジアステレオ選択的合成

Exp.21 (原料合成)



(27)(0.5781 g : 2.992 mmol)に THF(3.0 mL)を加え、0°Cに冷却し、(22)(0.2121 g : 3.001 mmol)、Et₃N(0.42 mL : 0.305 g : 3.0 mmol) , HBT(815.9 mg : 6.038 mmol) , EDCI(609.0 mg : 3.177 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌し、室温で 18 時間攪拌した。攪拌を止め、減圧濃縮して溶媒を除き、酢酸エチルを加えて溶液とした。飽和 NaHCO₃ aq で洗い、有機層に無水硫酸ナトリウムを加え乾燥させた。乾燥剤を濾過で除き、減圧濃縮して溶媒を除き、¹HNMR (CDCl₃) を測定した。

[収量・収率]

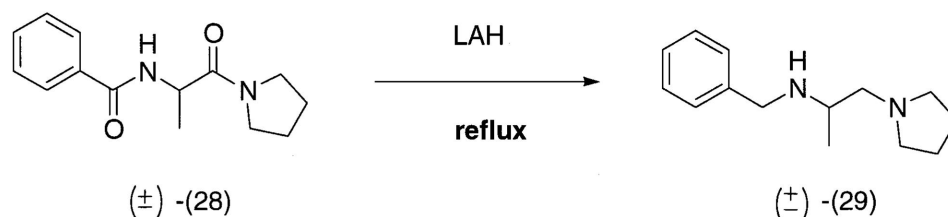
(28) 0.565 g (Rf : 0.74 [TLC, MeOH] , 77% (無色の固体物質)

m.p. : 124 ~ 125 °C

*溶媒・反応後処理の方法を変えて同じ実験を行った。それらを表に示す。

(27)	(22)	時間	溶媒	(28)	反応後処理の方法
10.02 mmol (1.935 g)	10.17 mmol (0.7234 g)	20 h	DMF	32%	飽和 NaHCO ₃ aq , 2 M クエン酸 aq , 1 M NaOH aq *クエン酸洗浄後、クエン酸層から有機物を回収することを行わなかった
10.09 mmol (1.950 g)	10.49 mmol (0.7147 g)	18 h	DMF	54%	飽和 NaHCO ₃ aq , 2 M クエン酸 aq , 1 M NaOH aq *クエン酸洗浄後、クエン酸層に 1 M NaOH aq を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出して有機物を回収した。
9.979 mmol (1.928 g)	10.06 mmol (0.7152 g)	18.5 h	DMF	50 %	飽和 NaHCO ₃ aq

Exp.22 (原料合成)

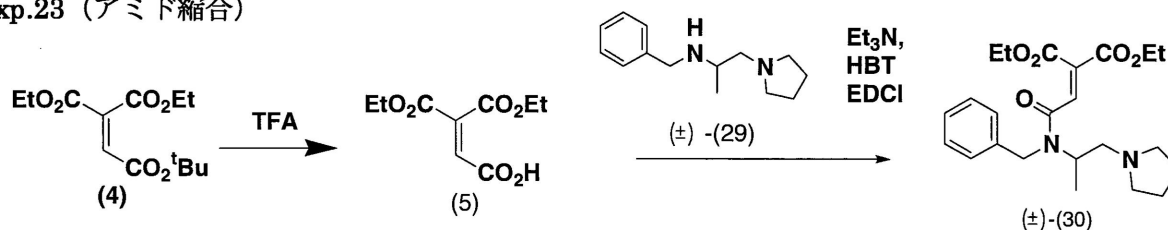


窒素気流下、(28)(4.98 mmol : 1.2287 g)に THF(1.9 mL)を加え、0°Cに冷やしながらか LAH(383.4 mg : 10.10 mmol)の THF 懸濁液(THF : 10 mL)をゆっくり加え、その後、加熱還流を 16 時間行った。室温まで冷却したのち、0°C冷却下で精製水(0.40 mL) , 15% NaOHaq(0.40 mL) , 精製水(1.20 mL)を順にゆっくり加え、室温で 25 分間攪拌した。その後、エーテルを加えて溶液とし、ろ過によって沈殿を除いた。無水硫酸ナトリウムを加え乾燥させ、ろ過で乾燥剤を除き、¹HNMR (CDCl₃) を測定した。

[収量・収率]

(29) 0.897 g (Rf : 0.25 [TLC , MeOH] , 83% (黄色の油状物質)

Exp.23 (アミド縮合)



窒素気流下で、(4) 0.5446 g(2.000 mmol)に TFA を 8.0 mL 加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ と共沸させ(5)を得た。窒素気流下(5)の THF 溶液(THF : 2.74 mL)を 0°Cで攪拌しながら(29)(0.4461 g : 2.045 mmol) , Et₃N(0.28 mL : 0.203 g : 2.0 mmol) , HBT(550.7 mg : 4.075 mmol),EDCI (393.0 mg : 2.050 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌した後、室温で 18 時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、CH₂Cl₂を加えて溶液とした後、有機層を飽和 NaHCO₃ aq で洗った。その後、有機層に無水硫酸ナトリウムを加え、乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過して取り除き、溶媒を減圧留去し¹ HNMR (CDCl₃) を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5%含水シリカゲル、酢酸エチル ~ 酢酸エチル : MeOH = 6 : 1 ~ MeOH) で精製した。

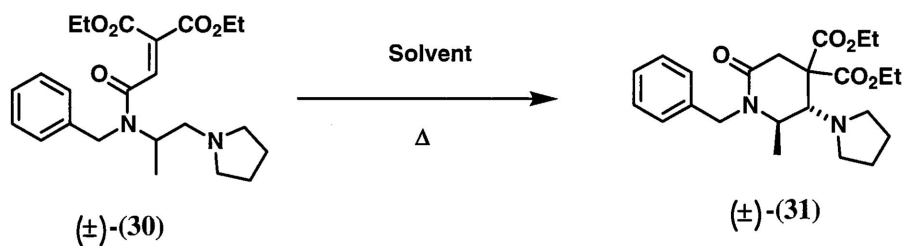
[収量・収率]

(30) 0.512 g (Rf : 0.6 [TLC , MeOH] , 61% (褐色の油状物質)

*同じ実験を、反応後処理の方法を変えて行った。結果を表に示す。

(4)	(29)	(28)	反応後処理の方法
0.9938 mmol (0.2706 g)	1.024 mmol (0.2235 g)	36%	飽和 NaHCO ₃ aq , 2 M クエン酸 aq , 1 M NaOH aq *クエン酸洗浄後、クエン酸層に 1 M NaOH aq を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出して有機物を回収した。

Exp.24 (ピペリジン誘導体のジアステレオ選択的合成)



窒素気流下、(30)に溶媒を加え、昇温し、終夜攪拌した。室温まで冷却し、減圧濃縮し¹HNMR (CDCl₃)を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。

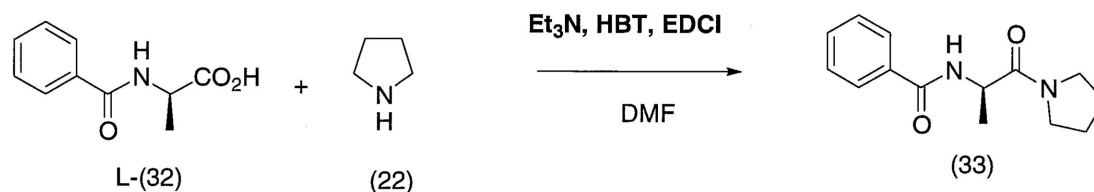
溶媒・温度を変えて比較検討した。結果を表に示す。

(30)	Solvent	時間	温度	(31)	dr	備考
0.497 mmol (0.207 g)	CH ₃ CN (1.0 mL)	18 h	80	80%	1 : 5.8	*カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : MeOH = 9 : 1 ~ 3 : 1 ~ MeOH)
0.513 mmol (0.214 g)	CH ₃ CN (1.0 mL)	40 h	60	dr 確認のみでカラム せず(僅かに原料あり)	1 : 5.9	
0.495 mmol (0.206 g)	DMSO (1.0 mL)	18 h	80	73%	1 : 6.0	*カラム前に DMSO を除くため酢酸エチルを加え溶液とし精製水で洗った。 *カラム(酢酸エチル~酢酸エチル : MeOH = 9 : 1 ~ MeOH)

*(31) (R_f : 0.75 [TLC, MeOH] (褐色の油状物質)

ピペリジン誘導体の単一エナンチオマー合成

Exp.25 (原料合成)



N-Benzoyl-L-alanine(32)(0.5789 g : 2.996 mmol)に DMF(3.0 mL)を加え、0°Cに冷却し、(22)(0.2219 g : 3.120 mmol)、Et₃N(0.42 mL : 0.305 g : 3.0 mmol)、HBT(807.4 mg : 5.975 mmol)、EDCI(605.9 mg : 3.161 mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌し、室温で18時間攪拌した。攪拌を止め、減圧濃縮して溶媒を除き、酢酸エチルを加えて溶液とした。まず精製水、次に飽和 NaHCO₃ aq で洗い、有機層に無水硫酸ナトリウムを加え乾燥させた。乾燥材を濾過で除き、減圧濃縮して溶媒を除き、¹HNMR (CDCl₃) を測定した。

[収量・収率]

(28) 0.492 g (Rf : 0.75 [TLC, MeOH], 67% (無色の固体物質))

[HPLC データ]

ee% : 34% 注入量 : 10.00 [μL] 取込時間 : 119.0 [min]

t_{R1}=4.433 [min] (major) t_{R2}=4.983 [min] (minor)

展開溶媒[Hexane:イソプロパノール=7:3] カラム : AS-H(0.46Φ×25 cm) 波長 : 254nm

カラム温度 : 30°C 流速 : 1.0 mL/min

*溶媒を THF に変えて同じ実験を行った。

L-(32)	(22)	時間	溶媒	(33)	ee%
1.013 mmol (0.1957 g)	1.10 mmol (0.0779 g)	18.5 h	THF 1.0 mL	62%	79%

[HPLC データ]

ee% : 79% 注入量 : 10.00 [μL] 取込時間 : 119.0 [min]

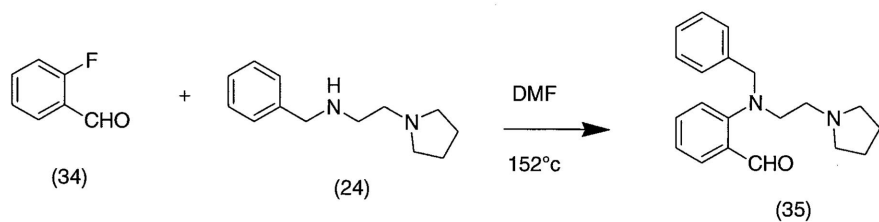
t_{R1}=4.408 [min] (major) t_{R2}=4.975 [min] (minor)

展開溶媒[Hexane:イソプロパノール=7:3] カラム : AS-H(0.46Φ×25 cm) 波長 : 254nm

カラム温度 : 30°C 流速 : 1.0 mL/min

エテントリカルボン酸以外の基質におけるヒドリド移動環化反応の検討¹²⁾

Exp.26 (原料合成)



2-Fluorobenzaldehyde(34)(0.2554 g : 2.058 mmol)に(24)(0.4781 g : 2.340 mmol)を加え、DMF(2.0 mL)を加えて溶液とし、K₂CO₃を(0.3228 g : 2.336 mmol)を加え、152°Cに昇温し5時間攪拌した。室温まで冷却し、0°Cに冷却しながら精製水(10 mL)を加え、酢酸エチルを使って抽出した。有機層を飽和NH₄Claqで洗い(一回の洗浄に飽和NH₄Claqを7.5 mL使い、三回洗った)、無水硫酸ナトリウムを加え乾燥させた。乾燥材を濾過で除き、減圧濃縮して溶媒を除き、¹HNMR (CDCl₃)を測定した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、Hexane : 酢酸エチル= 1 : 1 ~ MeOH)で精製した。

[収量・収率]

(35) 0.242 g (Rf : 0.10 [TLC, 酢酸エチル]), 38% (褐色の油状物質)

*(34)と思われる物質を0.084 g(32%) 回収した

謝辞

本研究を進めるにあたり丁寧かつ忍耐強く指導して下さいました山崎祥子先生に深くお礼申し上げます。また奈良教育大学出身ではない私に対し、二年間講義や実験等で優しく時には厳しく指導して下さいました理科教育講座の先生方ならびに大学生活でお世話になったすべての先生方に心より感謝いたします。最後になりましたが、充実した二年間を過ごすことが出来たのは研究室の先輩、友人、後輩、ならびに温かく見守り支えてくださった家族の支えがあってこそでした。改めて感謝申し上げます。

2018年1月 辰巳太基

参考文献

- [1]http://www.tcichemicals.com/eshop/ja/jp/category_index/12398/
- [2] K.M. McQuaid, J. Z. Long, and D. Sames, *Org Lett.* 2009, 11, 2972-2975
- [3] K.Mori, T. Kawasaki, S. Sueoka, T. Akiyama, *Org. Lett.* 2010, 12, 1732-1735
- [4] S.J.Pastine et al.*J.Am.Chem.Soc.*2005,127,12180
- [5] Murarka.S.et al.*Org.Lett.*2009,11,129
- [6]M.Alajarin.et al.*Adv.Synth.Catal.*2011,353,557
- [7]山崎祥子・内藤 拓・辰巳太基・青山和史・垣内喜代三 61st TEAC
- [8]
http://www.chemicalbook.com/Search_JP.aspx?keyword=ヒドロキシイソ酪酸メチル
http://www.chemicalbook.com/Search_JP.aspx?keyword=l-%e3%83%97%e3%83%ad%e3%83%aa%e3%83%8e%e3%83%bc%e3%83%ab
http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB9208047.htm
http://www.chemicalbook.com/Search_JP.aspx?keyword=プロリン
- [9]H28年度内藤修論
- [10]S.Yamazaki,Y.Iwata,Y.Fukushima,*Org.Biomol.Chem.*2009,7,655
- [11]日本化学会編,第5版実験化学講座,丸善株式会社
- [12]W.H.N.Nijhuis.et al.*J.Org.Chem.*1989.54.199
- [13]
ウォーレン有機化学上第2版 J.Clayden・N.Greeves・S.Warren 著,野依良治ら監訳,東京化学同人
ウォーレン有機化学下第2版 J.Clayden・N.Greeves・S.Warren 著,野依良治ら監訳,東京化学同人
- [14]第6版ボルハルトショアー現代有機化学(下),K.P.C.Vollhardt・N.E.Schore 著,野依良治ら監訳,化学同人
- [15]マクマリー有機化学(下)第7版,John McMurry 著,伊藤ら訳,東京化学同人
- [16]不活性結合・不活性分子の活性化:革新的な分子変換反応の開拓,日本化学会編,化学同人

ご講評欄

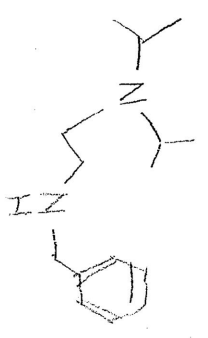
梶原先生	
常田先生	

付録 NMR スペクトルと HPLC チャート

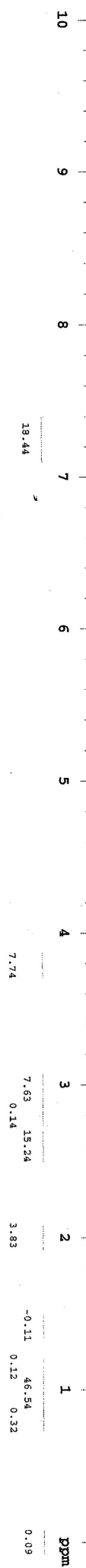
STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

SAMPLE	PRESATURATION	n
date Jul 14 2016	satmode	n
solvent cdc13	wet	n
file	SPECIAL	
exp	not used	
ACQUISITION	temp	22
sw 6402.0	gain	20
at 3.500	spin	0.008
np 44814	het	11.000
fb not used	pw90	10.000
bs 4	alfa	
dl 1.500	FLAGS	
nt 16	fl	n
nt 16	in	n
ct TRANSMITTER	dp	y
hl hs	nm	
RFQ 399.956	PROCESSING	
lot 400.0	lb	0.20
cpwr 61	fn	not used
pw 5.500	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	-80.1
dn C13	wd	4079.4
dot 0	xf1	789.3
dm 0	xfp	0
deconv W40_HCN5mm	zp	34.0
dpwr 33	lp	-50.0
dmf 29412	PIOR	392
	sc	8
	vs	47
	th	0
	al	cdc
	ph	



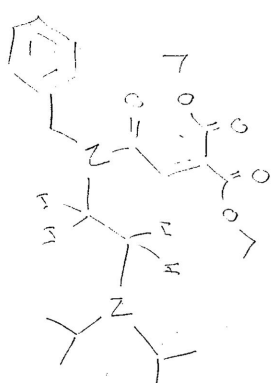
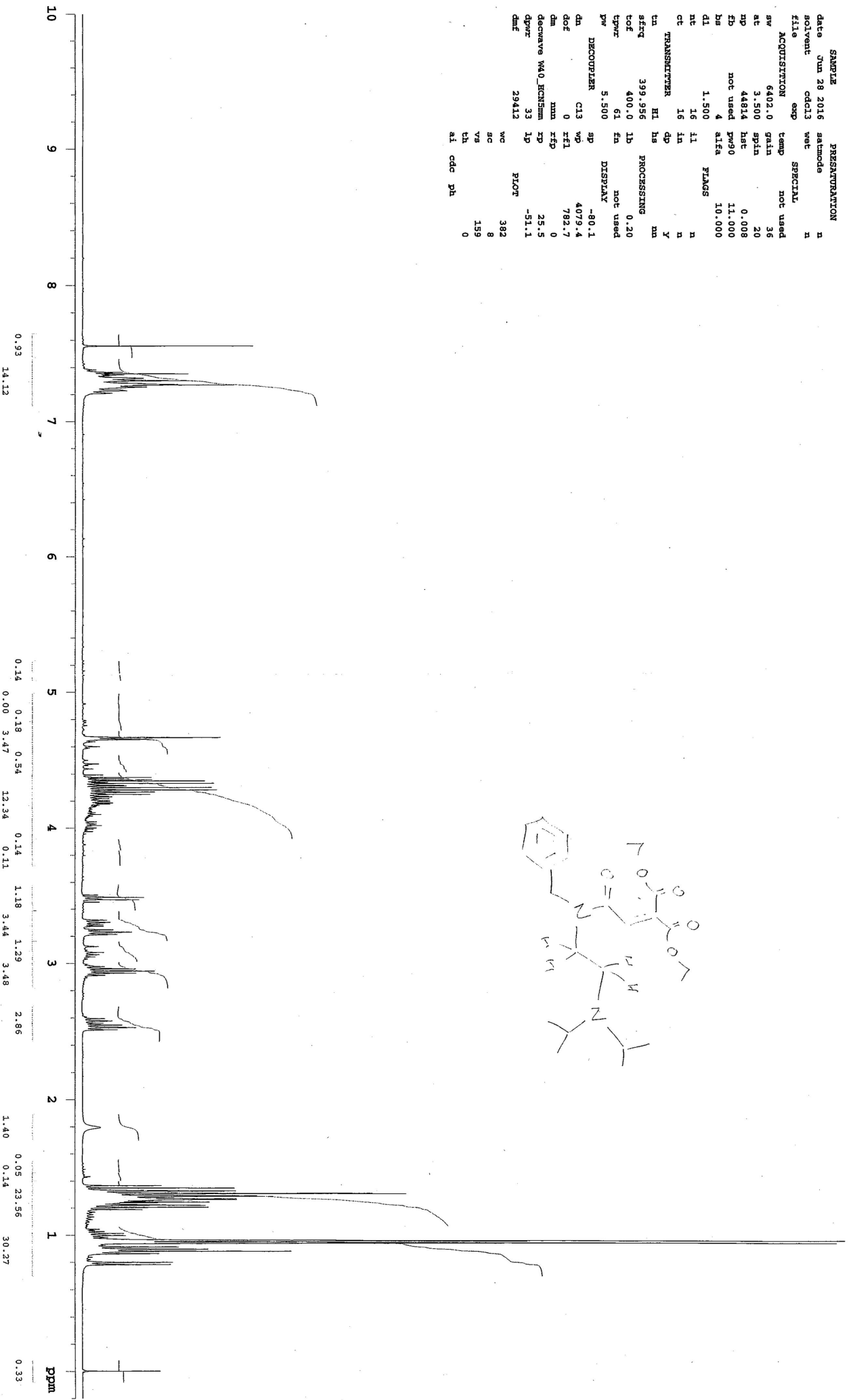
exp8 177A (2016/7/14)
 5/11/14
 (E)



STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

date	Jun 28 2016	satmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file		special	
ACQUISITION	exp	temp	not used
sw	6402.0	gain	36
at	3.500	spin	20
mp	44814	hst	0.008
fb	not used	pw90	11.000
bl	4	alfa	10.000
dl	1.500	FLAGS	
nl	16	ll	n
nc	16	ln	n
ct	16	in	n
TRANSMITTER	hl	hs	nm
tn	hl	hs	nm
sfrq	399.956	PROCESSING	
tof	400.0	lb	0.20
tpwr	61	fn	not used
pw	5.500	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	sp	-80.1
dp	cl3	wp	4079.4
doz	0	refl	782.7
dm	mm	kfp	0
decrwa	W40_HCNHm	ip	25.5
dpwr	33	lp	-51.1
dmf	29412	PLOT	
		vc	382
		sc	8
		vs	159
		ch	0
		ai	cdc
		ph	



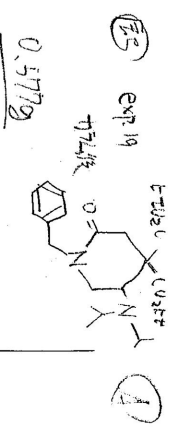
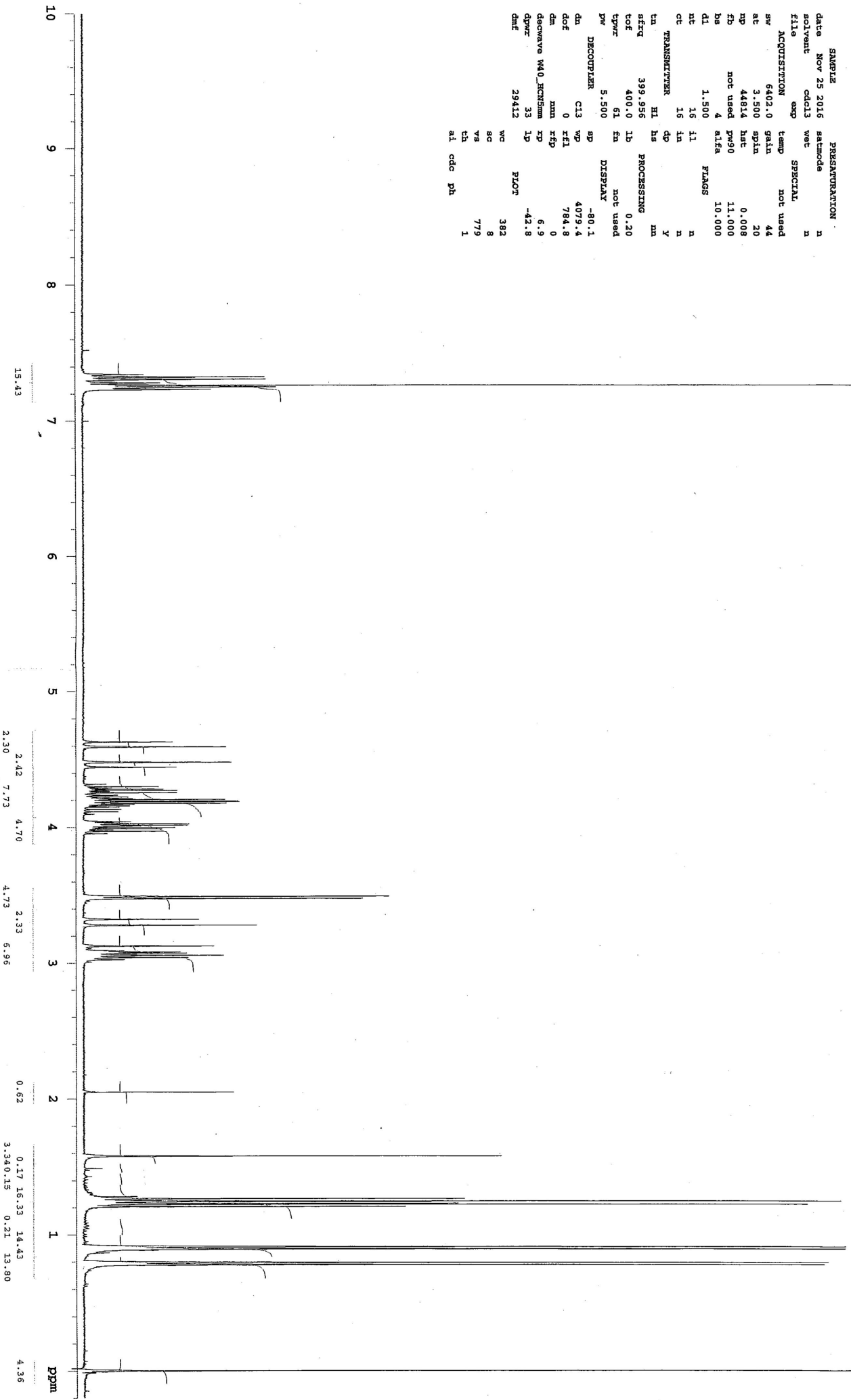
exp 6 精製物
試験管 No.6~7 (2016/6/28)

(長尺)

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

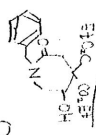
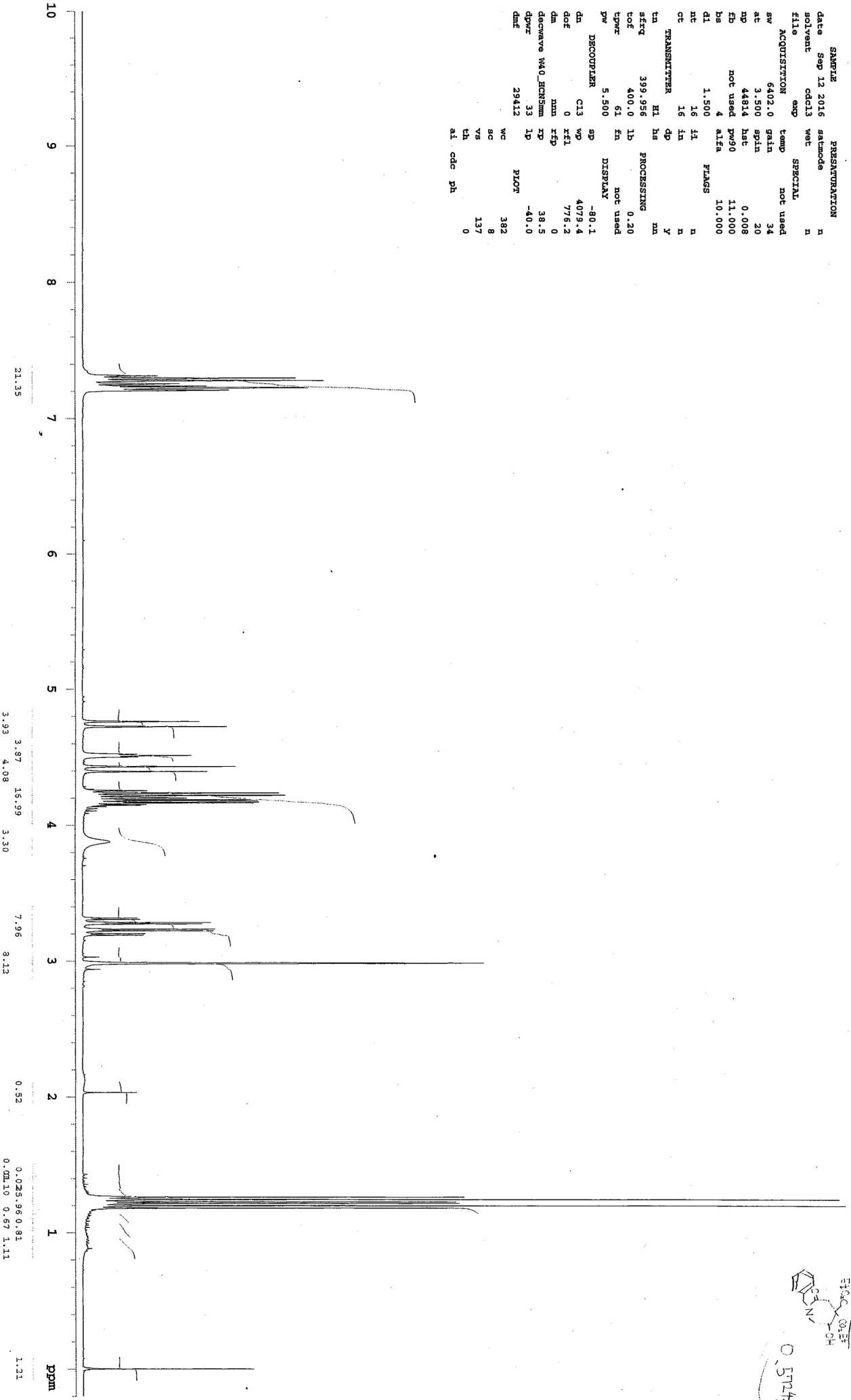
date	Nov 25 2016	satmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file		exp	SPECIAL
ACQUISITION		temp	not used
sw	6402.0	gain	44
at	3.500	spin	20
np	44814	hst	0.008
fb	not used	pw90	11.000
hs	4	alfa	10.000
dl	1.500	FLAGS	
rt	16	l1	n
ct	16	in	n
TRANSMITTER	HI	hs	Y
rfreq	399.956	PROCESSING	
cof	400.0	lb	0.20
tpwr	61	fn	not used
pw	5.500	DISPLAY	
DECOUPLER	SP	sp	-80.1
dc	C13	wd	4079.4
dcf	0	rf1	784.8
dm	max	rfp	0
deconvolve	W40_HCN5mm	zp	6.9
dprz	33	lp	-42.8
dmf	29412	PIOP	
		vc	382
		sc	8
		vs	779
		ch	
		ai	cdc
		ph	1



STANDARD PROTON PARAMETERS

expt1 PROTON

NAME	EXP	PROBATION	
date	Sep 13 2016	satmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file	exp	SPECIAL	
ACQUISITION	exp	temp	not used
sw	6402.0	gain	34
at	3.500	spin	20
np	44814	bst	0.008
fb	not used	pw90	11.000
bs	4	alfa	10.000
dl	1.500	FLAGS	
ht	16	h1	n
ct	16	ln	n
TRANSMITTER	h1	hs	n
afreq	399.956	dp	y
tofr	400.0	lb	not used
upwr	61	fn	not used
pw	5.500	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	sp	-80.1
dn	C13	wp	4079.4
dof	0	rfl	776.2
dm	hnm	rfp	0
decrv	VA0_HCN5mm	ip	38.5
dprz	33	lp	-40.0
dntf	29412	PILOT	
	wg	sc	382
	sc	vs	9
	ch	ph	137
	ai	cdc	0



0.2g

0.5724 (ppm)

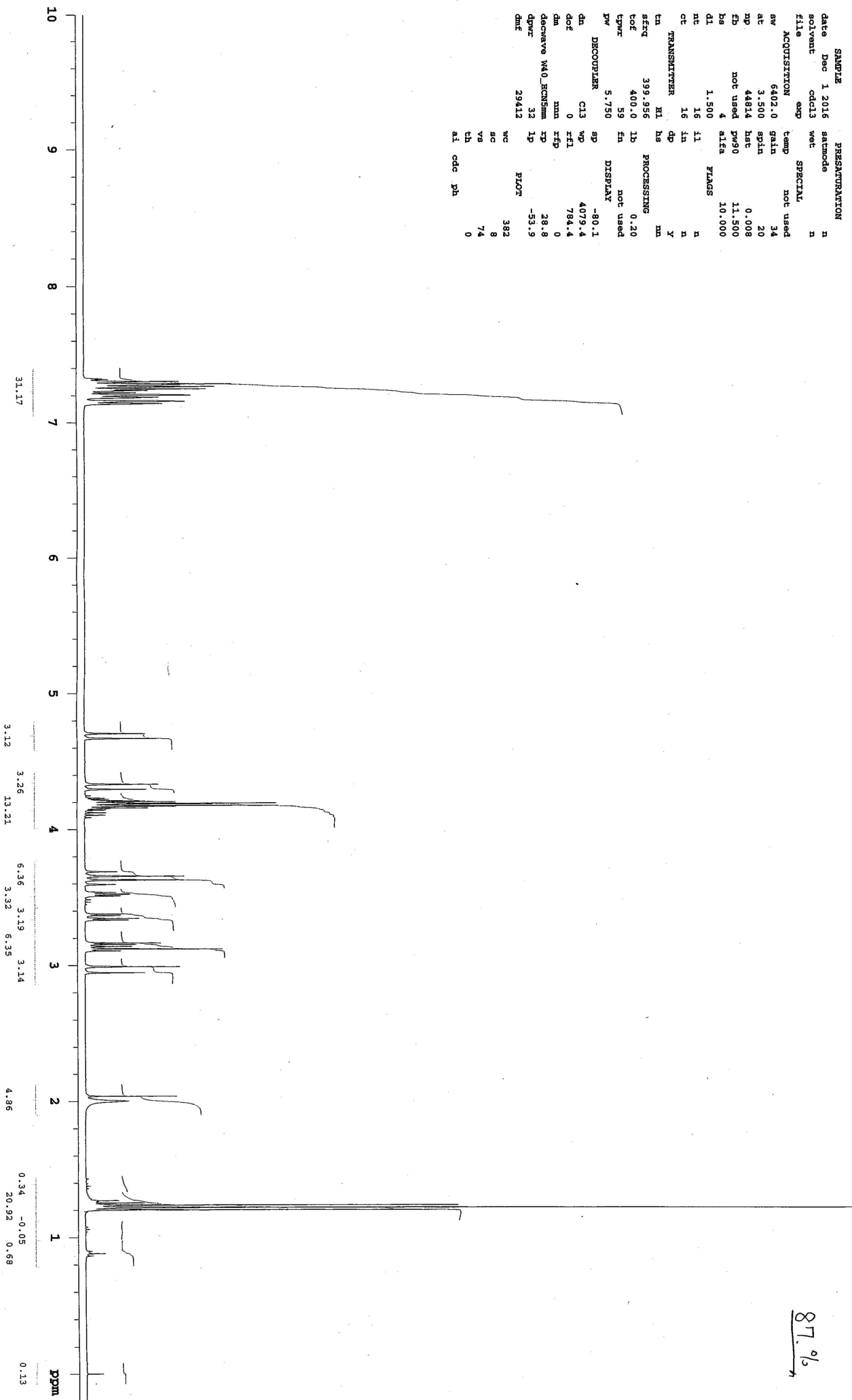
30-40

2016/9/12 exp 11 7-24

710-11

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON
 SAMPLE PREPARATION
 date Dec 1 2016 satmode n
 solvent cdcl3 wet n
 file exp SPECTRA
 ACQUISITION temp not used
 sw 6402.0 gain 34
 at 3.500 spin 20
 np 44814 hst 0.008
 fd not used p90 11.500
 bs 4 ahrs 10.000
 dl 1.500 FLAGS n
 nt 16 fl n
 ct 16 in n
 TRANSMITTER HI hs PROCESSING Y
 stfc 399.956 lb 0.20
 tof 400.0 not used
 tpr 59 fn
 pw 5.750 DISPLAY
 DECOUPLER sp -80.1
 dn c13 wp 4079.4
 dof 0 rfl 784.4
 dm mta rfp 0
 decouple wa0_HCN5mm xp 28.8
 dpr 32 lp -53.9
 dnt 29412 PLOT 382
 wc 8
 sc 8
 vs 74
 th 0
 ai cdc ph



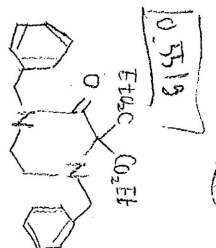
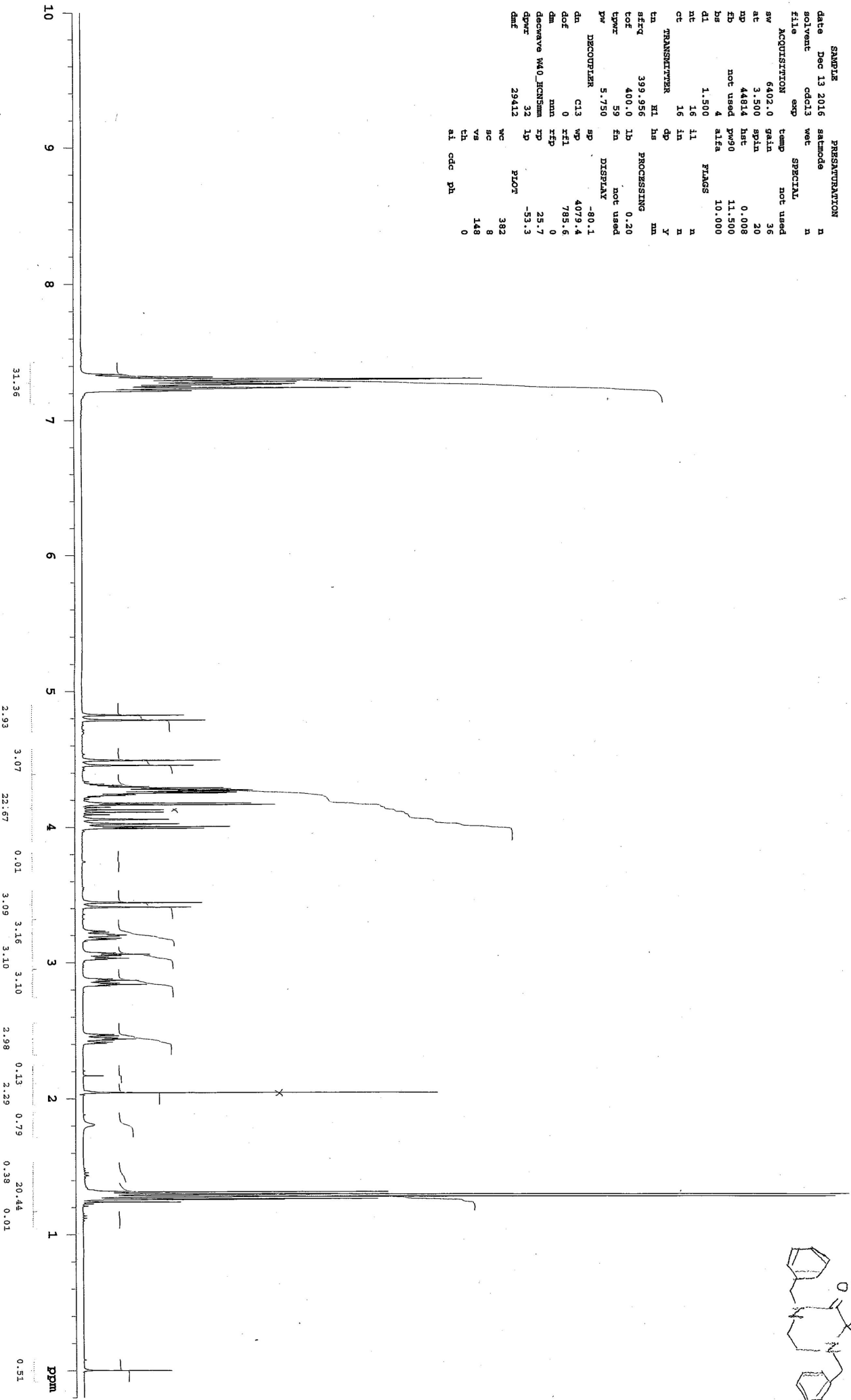
2016/12/1 09:21 194c
 194c
 M. 9.20

87.9%

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

date	Dec 13 2016	satmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file	exp	SPECIAL	
ACQUISITION	exp	temp	not used
sw	6402.0	gain	36
at	3.500	spin	20
np	44814	ht	0.008
fb	not used	pw90	11.500
bs	4	alfa	10.000
dl	1.500	FLAGS	
ht	16	l1	n
ct	16	ln	n
TRANSMITTER	dp	Y	
tn	hl	bs	PROCESSING
rfrc	399.956	lb	0.20
lor	400.0	fn	not used
tpwr	59	DISP	
DW	5.750	sp	-80.1
DECOUPLER	cl3	wp	4079.4
dn	0	rl1	789.6
doe	0	rlp	0
dm	mm	rp	25.7
decouple	W40_HCN5mm	lp	-53.3
dprc	32	PILOT	
dmf	29412	vc	382
		bc	8
		vs	148
		th	0
		ai	cdc
			ph

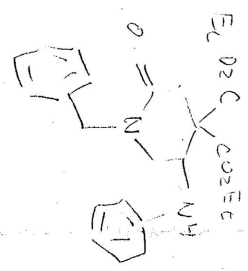


EXP 23 - 8-25
4-2-15
2/16/12/13
EJC

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

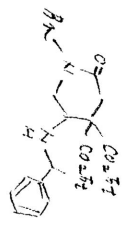
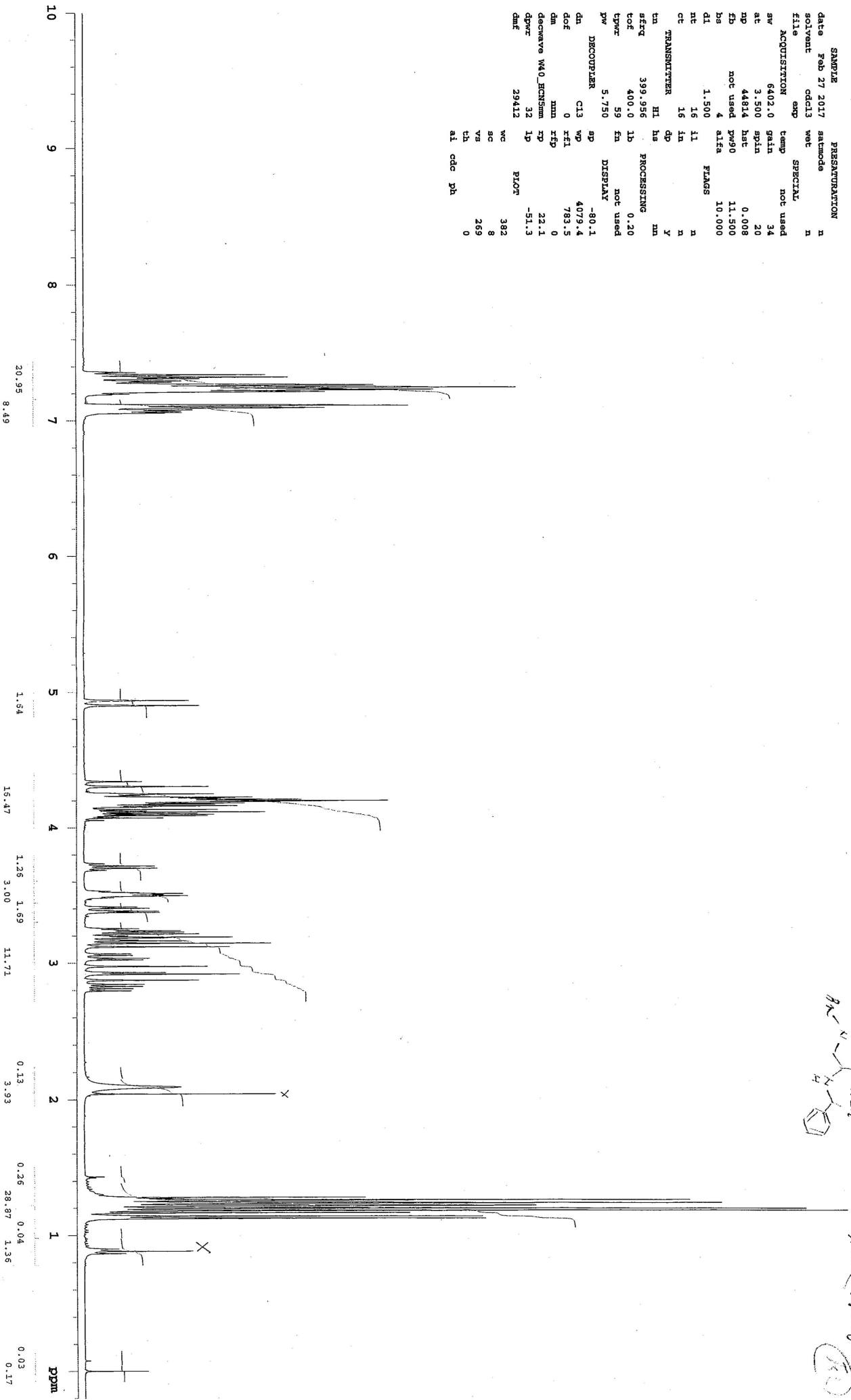
SAMPLE	PREPARATION	
date Jan 13 2017	satunde	n
solvent cdc13	wet	n
file	SPECIAL	
ACQUISITION exp	temp	not used
sw 6402.0	gain	40
ac 3.500	spin	0
mp 44814	hst	0.008
fb not used	pw90	11.500
ba 4	alfa	10.000
d1 1.500	FLAGS	
nt 16	i1	n
ct 16	in	n
TRANSMITTER H1	hs	Y
tn	dp	nm
afreq 399.956	PROCESSING	
lcf 400.0	lb	0.20
tpwr 59	fn	not used
pw 5.750	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	-80.1
dn C13	wp	4079.4
dof 0	rfl	786.0
dm nm	rtp	0
deconv W40_HCN5mm	tp	21.2
dpr 32	lp	-48.1
dnt 29412	PLOT	
	wc	382
	sc	8
	vs	185
	th	0
	ai	cdc pha



01/21
 2017/1/13
 28-46
 0.118g

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON
 SAMPLE PRESENTATION
 date Feb 27 2017 satmode n
 solvent cdcl3 wet n
 file exp SPECIAL
 ACQUISITION exp temp not used
 sw 6402.0 gain 34
 at 3.500 spin 20
 ap 44814 hst 0.008
 fb not used pw90 11.500
 bs 4 alfa 10.000
 dl 1.500 FLAGS
 nt 16 fl n
 ct 16 in n
 TRANSMITTER dp y
 tn HI ha n
 freq 399.956 PROCESSING
 tot 400.0 lb 0.20
 cpwr 59 km not used
 pw 5.750 DISPLAY
 DECOUPLER sp -80.1
 dn cl3 wd 4073.4
 dof 0 ref 783.5
 dm mm ref 0
 deconv wa0_hcn5mm ip 22.1
 dprz 32 lp -51.3
 dmf 29412 PLOT 382
 wc 8
 sc 8
 vs 269
 ch 0
 ai cdc ph 0

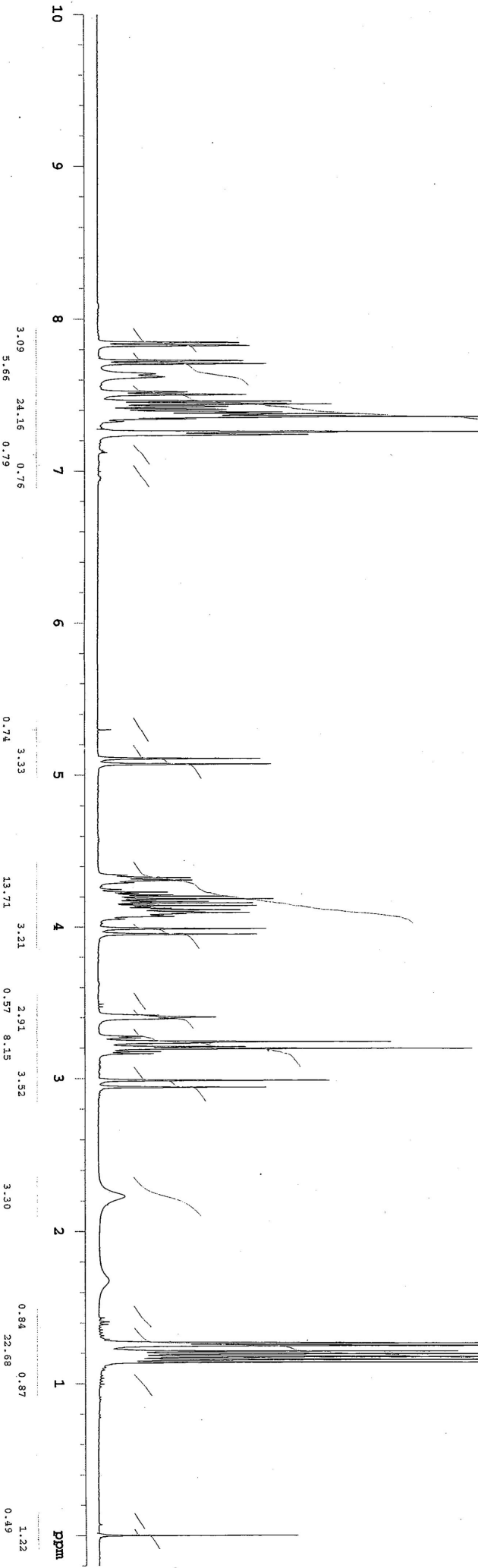


2017/02/27
 11:51
 21-78
 (382)

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

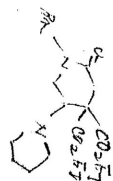
date	Feb 7 2017	satmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file	exp	SPECIAL	
ACQUISITION	temp	not used	
sv	6402.0	gain	46
at	3.500	spin	20
np	44814	hst	0.008
fb	not used	pw90	11.500
hs	4	alfa	10.000
d1	1.500	FLAGS	
nt	16	l1	n
ct	16	ln	n
TRANSMITTER	dp	Y	
tn	HI	hs	nm
sfreq	399.956	PROCESSING	
cor	400.0	lb	0.20
cpwr	59	fn	not used
pw	5.750	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	-80.1	
dn	CL3	wp	4079.4
dof	0	refl	786.2
dm	mm	refp	0
decouple WA0_HCN5mm	zp	17.0	
dprw	32	lp	-44.5
dmf	29412	wc	PILOT 382
		sc	8
		vs	249
		ch	
		ai	cdc ph 4



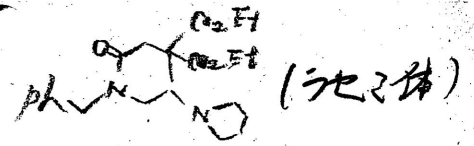
ppr
2017/2/7
D. H. H. H. H.

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON
 SAMPLE PREPARATION
 date Jan 14 2017 satmode n
 solvent cdcl3 wet n
 file SPECIAL
 ACQUISITION exp temp not used
 sw 6402.0 gain 36
 at 3.500 spin 20
 np 44814 hsc 0.008
 fb not used pw90 11.500
 bs 4 alfa 10.000
 dl 1.500 PLAGS n
 nt 16 11 n
 ct 16 16 n
 TRANSMITTER H1 bs n
 H1 bs PROCESSING n
 sfreq 399.956 lb 0.20
 lof 400.0 lb not used
 lpwr 59 fa
 pw 5.750 DISPLAY
 DECOUPLER sp -80.1
 dh c13 wp 4079.4
 dof 0 xfl 783.8
 dm mm xfd 0
 decrwa wa0_HCN5mm ip 19.3
 dpwr 32 lp -45.9
 dmf 29412 PLOT 382
 wc 8
 sc 8
 vs 219
 th 70
 al ph



Exp 159
A

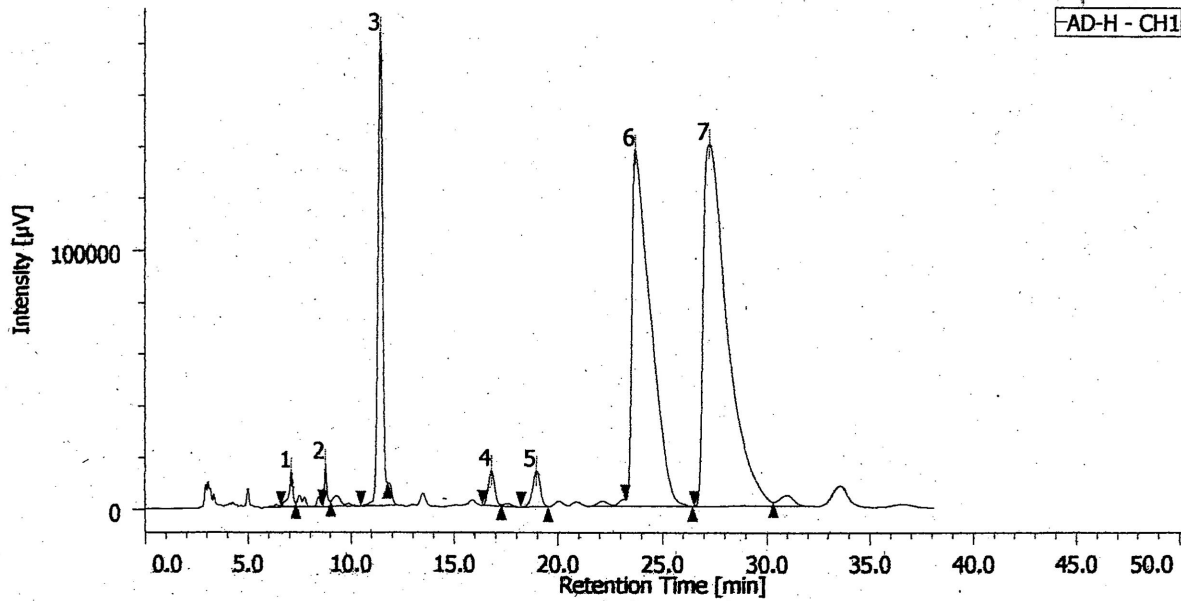


クロマトグラム

Hexane: 470KHL = 93.7

AD-H

AD-H - CH1



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/05/22 17:44:33
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2017/05/22 17:08:28
注入量	10.00 [μ L]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	tatsumi518-93-7
コントロールメソッド	tatsumi518-93-7
ピークIDテーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

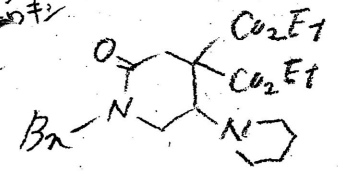
チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名	AD-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi
数値計算式	
判定式	

ピーク名	CH	RT [min]	面積 [Area]	面積%
1 Unknown	1	7.075	185140	0.795
2 Unknown	1	8.733	141648	0.608
3 Unknown	1	11.400	2839242	12.193
4 Unknown	1	16.775	293543	1.261
5 Unknown	1	18.950	353482	1.518
6 Unknown	1	23.675	8429184	36.200
7 Unknown	1	27.242	11043042	47.425

$$\frac{47425}{36.200} = 1310$$

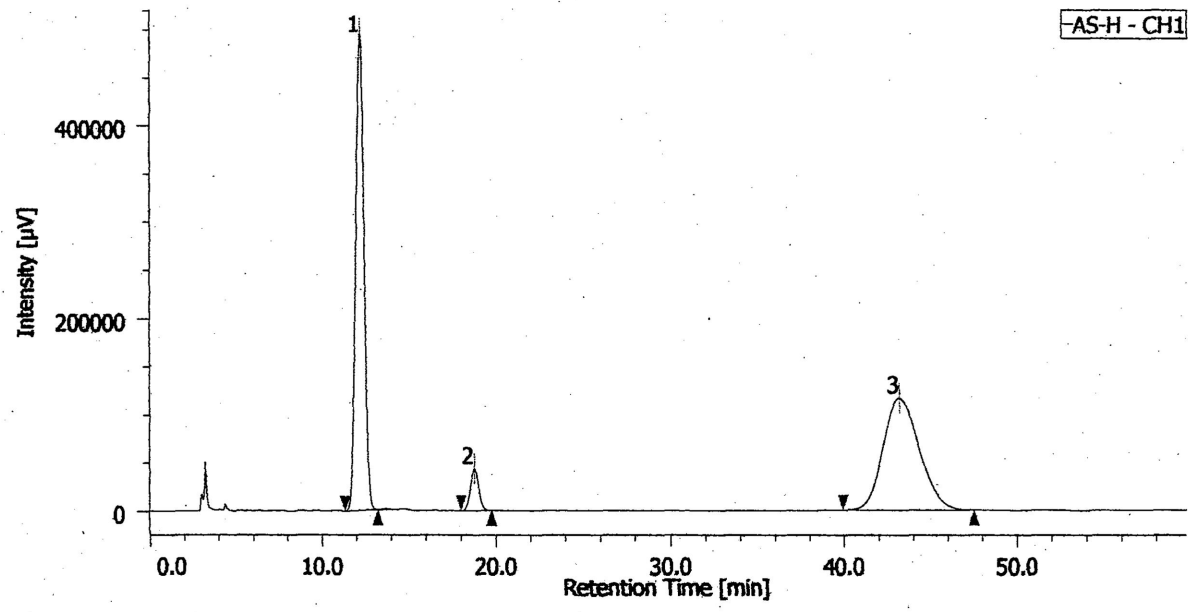
* (R)-(-)-3-kinin
 1/10 倍 X 4L
 7用いた時



Hexane: 1/1000/1-14 = 7.3
 220nm

クロマトグラム

AS-H-CH1



クロマトグラム情報
 ユーザー名
 更新日時
 コメント
 HPLC システム名
 測定日
 注入量
 サンプル#
 プロジェクト名
 取込時間
 測定シーケンス
 コントロールメソッド
 ピークID テーブル
 検査線テーブル
 追加情報

Yamazaki
 2017/09/14 14:38:59
 HPLC-900(AUTO)
 2017/09/14 13:39:22
 10.00 [μL]
 1
 TEST
 119.0 [min]
 tatsumi527-7-3-AS-H-220nm
 tatsumi527-7-3-220nm

チャンネル情報+ピーク情報
 クロマトグラム名
 サンプル名
 チャンネル名
 データ取り込み間隔
 波形処理メソッド
 数値計算式
 判定式

AS-H-CH1
 CH1
 500 [msec]
 波形処理 tatsumi20170527

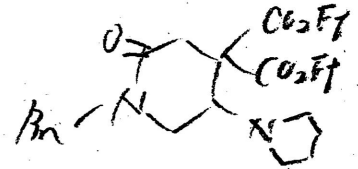
#	ピーク名	Ch	RT [min]	面積 [μV·sec]	面積%
1	Unknown	1	12.175	16481504	47.404
2	Unknown	1	18.758	1429580	4.112
3	Unknown	1	43.150	16857430	48.485

$$ee\% = \frac{48.485 - 47.404}{48.485 + 47.404} = 0.0112 = 1.12\%$$

$$\approx 1\%$$

クロマトグラム

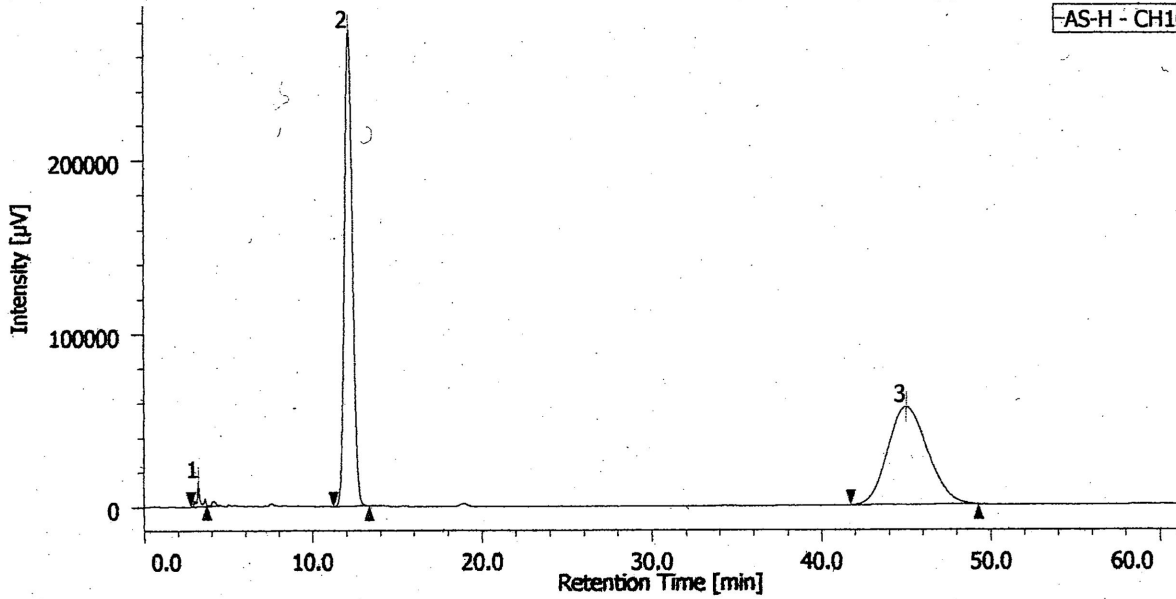
* L-(-)-プロリンを用いた時



Hexan. 1,270V-2 = 7.3

AS-H-CH1

220nm



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/09/14 16:28:38
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2017/09/14 15:25:37
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	tatsumi527-7-3-AS-H-220nm
コントロールメソッド	tatsumi527-7-3-220nm
ピークID テーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名	AS-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20170523
数値計算式	
判定式	

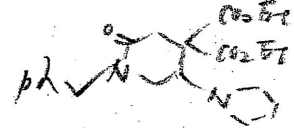
#	ピーク名	CH	RF [min]	面積 [AU sec]	面積%
1	Unknown	1	3.192	179725	0.971
2	Unknown	1	12.125	9140199	49.388
3	Unknown	1	49.640	9186828	49.640

$$pe\% = \frac{49.640 - 49.388}{49.640 - 49.388} \times 100 = 0.00239 \times 100$$

= 0.25

= 0.3%

* (L-プロ)ノールを用いた時

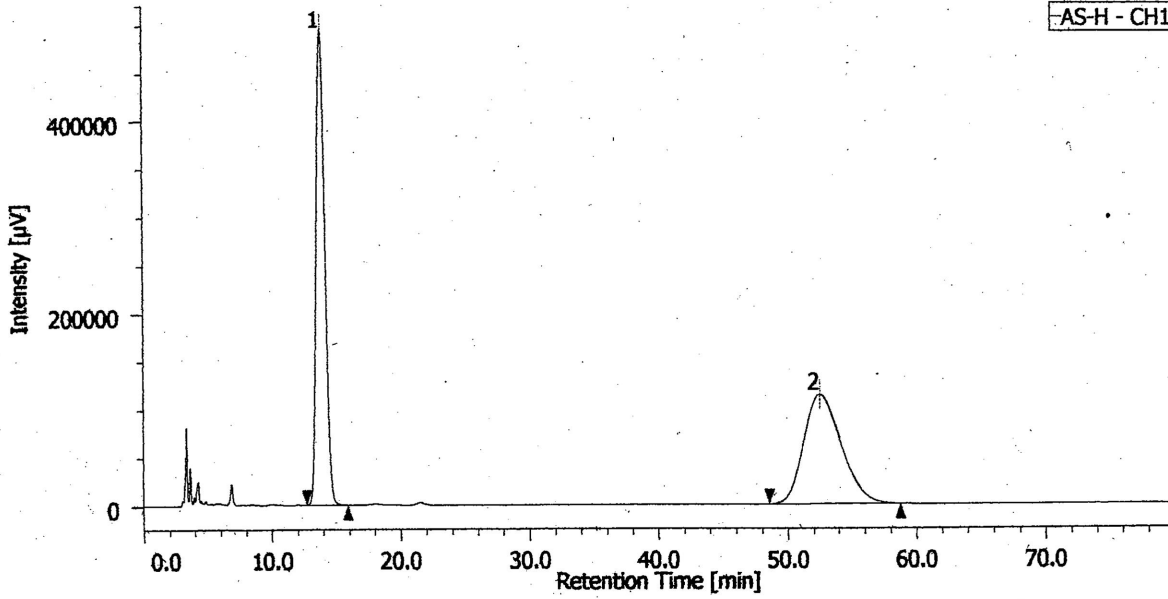


Hexane: CH₂OH

AS-H-CH1 = 7.3

220 nm

クロマトグラム



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/10/02 18:02:42
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2017/10/02 16:42:47
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	tatsumi527-7-3-AS-H-220nm
コントロールメソッド	tatsumi527-7-3-220nm
ピークID テーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

チャンネル情報+ピーク情報

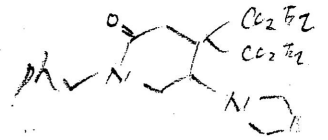
クロマトグラム名	AS-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20170527 その2
数値計算式	
判定式	

#	ピーク名	CH	RT [min]	面積 [Div-sec]	面積%
1	Unknown	1	13.808	22634365	49.439
2	Unknown	1	52.425	23147760	50.561

$$ee\% = \frac{50.561 - 49.439}{50.561 + 49.439} \times 100 = 1.122 \approx 1\%$$

※ キニジンを用作

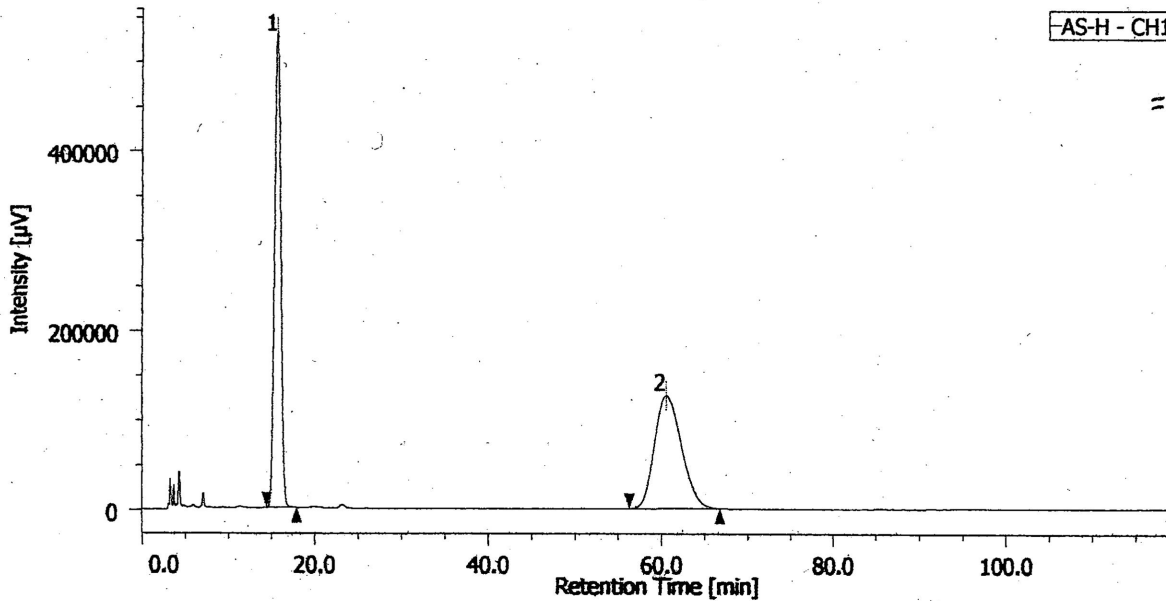
クロマトグラム



AS-H - CH1 Name: 527-V-1L

= 7.3

220nm



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/10/02 12:18:58
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2017/10/02 16:19:57
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	tatsumi527-7-3-AS-H-220nm
コントロールメソッド	tatsumi527-7-3-220nm
ピークIDテーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名	AS-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20170527 その2
数値計算式	
判定式	

#	ピーク名	CH	rt [min]	面積 [μV·sec]	高さ
1	Unknown	1	15.908	26410707	49.278
2	Unknown	1	60.492	27184543	50.722

$$ee\% = \frac{50.722 - 49.278}{50.722 + 49.278} \times 100$$

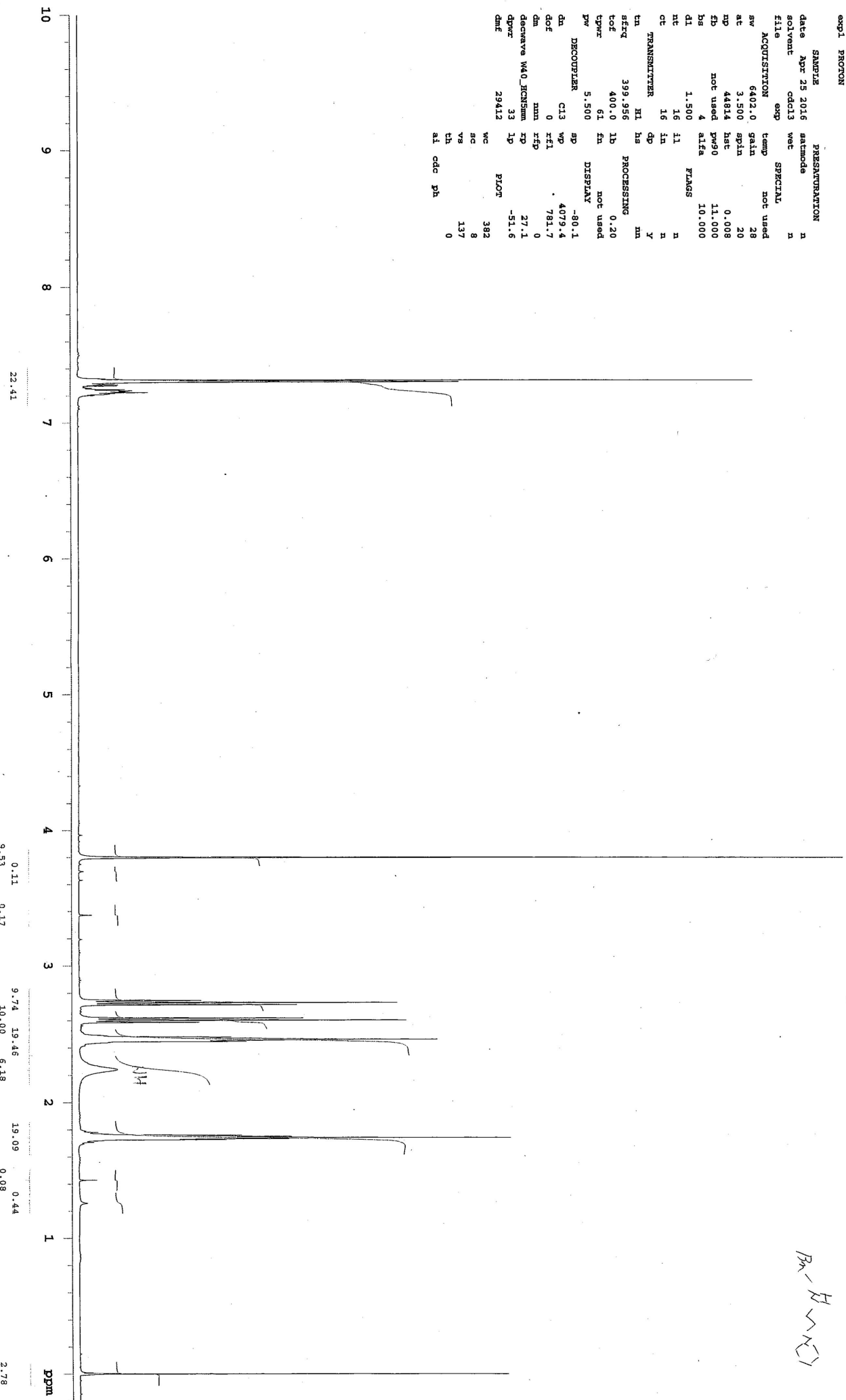
$$= 1.44\%$$

$$= 1.3\%$$

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

date	Apr 25 2016	PREPARATION	n
solvent	cdcl3	wt	n
file	exp	SPECIAL	n
ACQUISITION	exp	temp	not used
sw	6402.0	gain	28
at	3.500	spin	20
np	44814	hsc	0.008
fb	not used	pw90	11.000
bs	4	alfa	10.000
d1	1.500	FLAGS	n
nt	16	l1	n
ct	16	in	n
TRANSMITTER	H1	dp	y
tn	399.956	hs	nm
rfreq	400.0	lb	PROCESSING
lof	61	fn	not used
lppw	5.500	DISPLAY	not used
pw	5.500	SP	-80.1
DECOUPLER	C13	wp	4079.4
dn	0	zfl	781.7
dot	nm	zfp	0
dm	nm	zfp	0
deconv	W40_HCN5mm	tp	27.1
dppw	33	lp	-51.6
dmf	29412	PLOR	382
vc	8	sg	8
vs	137	th	0
ch	0	ai	cdc
ai	cdc	ph	0



Bm-H-NR1

RE

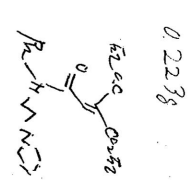
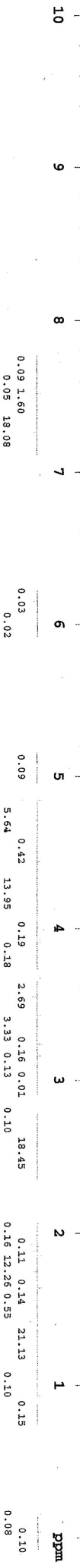
7-21-13

No. 2

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

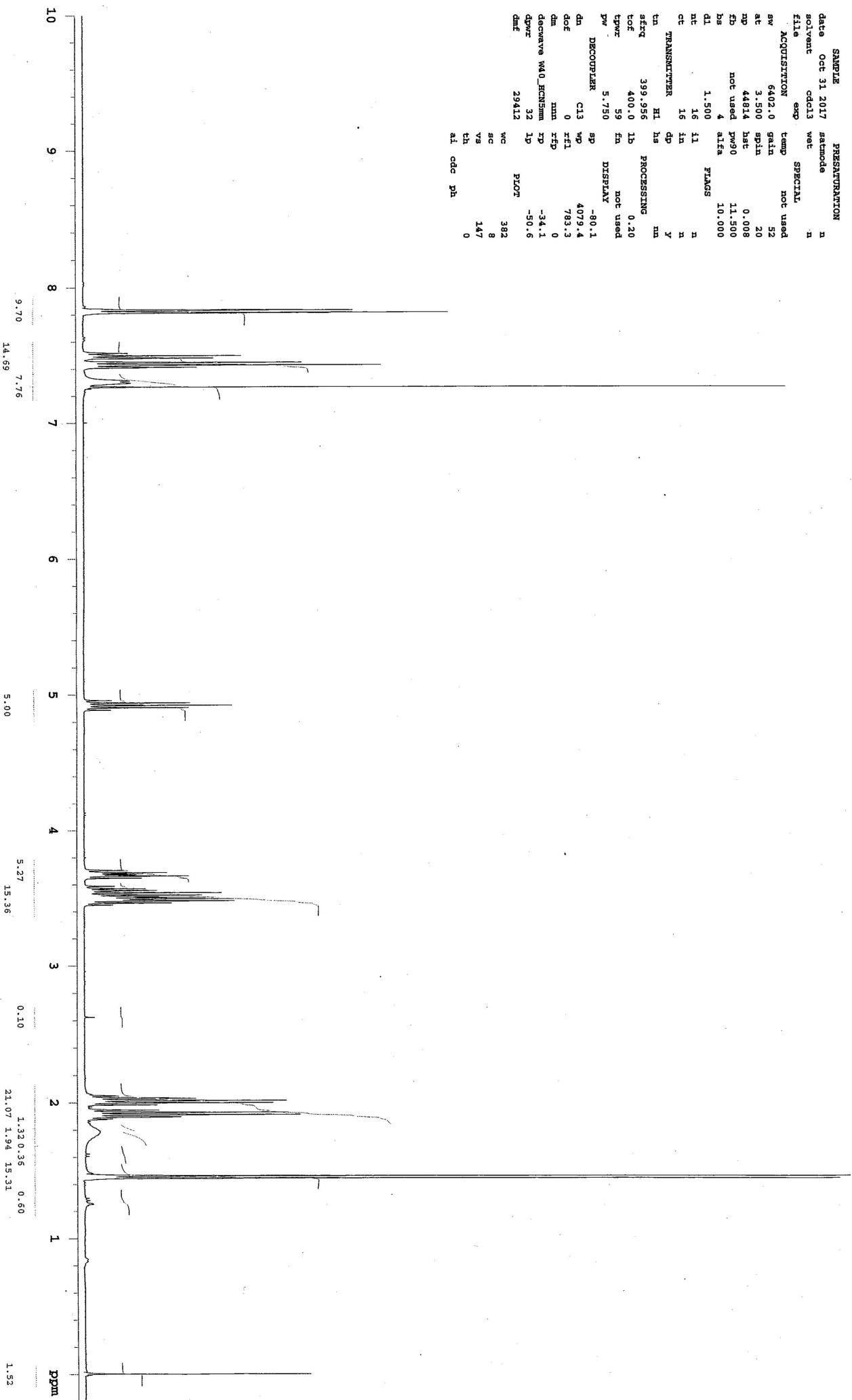
SAMPLE		PRESENTATION	
date	Aug 8 2017	setmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file	exp	SPECIAL	
ACQUISITION		temp	not used
sw	6402.0	gain	38
ac	3.500	spin	20
np	44814	hsc	0.008
fb	not used	pw90	11.500
ba	4	alfa	10.000
d1	1.500	FLMSS	
nt	16	i1	n
ct	16	ia	n
tr	TRANSMITTER	hl	hs
td	399.956	dp	y
stf	400.0	lb	mm
tof	400.0	PROCESSING	
tpwr	59	fn	not used
pw	5.750	DISPLAY	
DECOUPLER		sp	-80.1
da	C13	wd	4079.4
dof	0	rf1	778.4
dm	mm	zfd	0
decoupl	W40_HCNM3M	zd	-23.3
dpr	32	lp	-48.7
dnt	29412	PICT	
	wc	382	
	sc	8	
	vs	356	
	ca	0	
	ai	cdc	pa



2017/5/5
 exp 49
 No 407
 (RC)

IR standard
 exp1 PROTON

SAMPLE PRESENTATION
 date Oct 31 2017 satmode n
 solvent cdc13 vet n
 file SPECIAL
 ACQUISITION exp temp not used
 sw 6402.0 gain 52
 at 3.500 sp1a 20
 np 44814 hst 0.008
 fb not used pw90 11.500
 bs 4 alfa 10.000
 dl 1.500 FLAGS
 nr 16 11 n
 ct 16 1a n
 TRANSMITTER H1 hs y
 dp
 PROCESSING
 seq 399.956 0.20
 lof 400.0 1b not used
 tpr 59 1a
 pw 5.750 DISPLAY
 DECOUPLER sp -80.1
 dn C13 wp 4079.4
 dof 0 ref 783.3
 dm nm rfp 0
 decoupe W40_RCN5mm 1p -34.1
 dpr 32 1p -50.6
 dmf 29412 PLOT
 wc 382
 sc 8
 vs 147
 ch 0
 al cdc ph

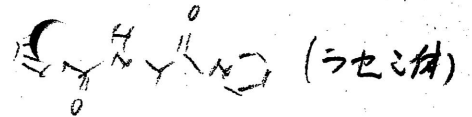


Handwritten notes and a chemical structure:
C1=CC=C(C=C1)C(=O)N
 2017/10/31
 G. F. J.

2012

(

Q

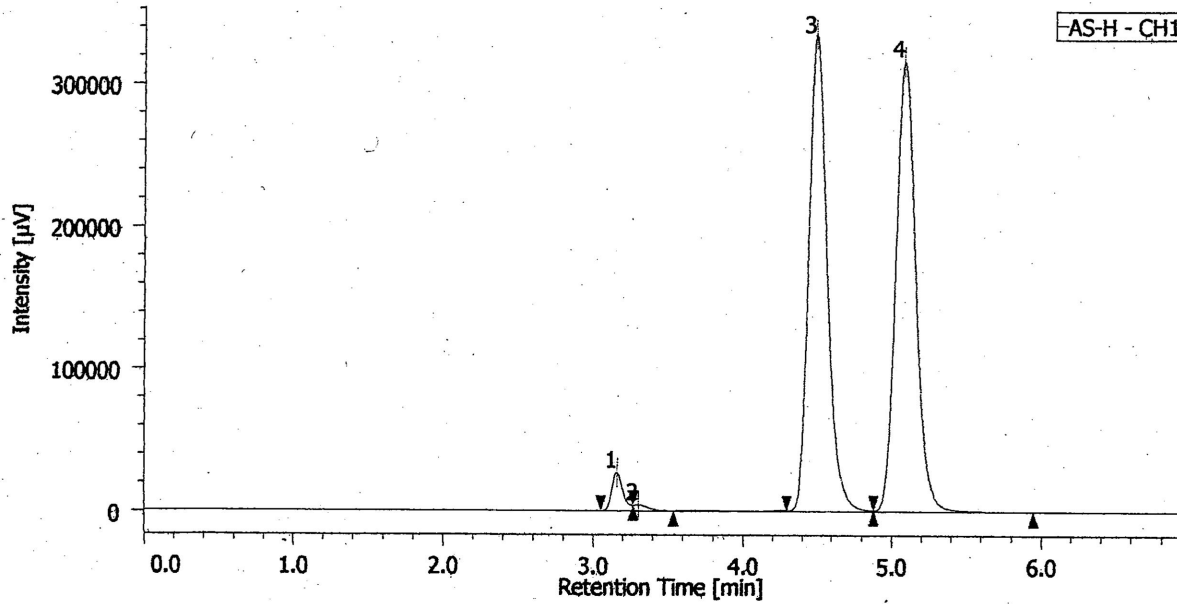


Home = 172017-16

= 7 : 3

220nm

クロマトグラム



クロマトグラム情報

ユーザー名
 更新日時
 コメント
 HPLC システム名
 測定日
 注入量
 サンプル#
 プロジェクト名
 取込時間
 測定シーケンス
 コントロールメソッド
 ピークID テーブル
 検量線テーブル
 追加情報

Yamazaki
 2017/11/10 11:43:17

HPLC-900(AUTO)
 2017/11/10 11:36:19
 10.00 [μL]
 1
 TEST
 119.0 [min]
 tatsumi527-7-3-AS-H-220nm
 tatsumi527-7-3-220nm

$$ee\% = \frac{48.718 - 48.391}{48.718 + 48.391} \times 100$$

$$= 0.336\%$$

$$\approx 0.3\%$$

チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名
 サンプル名
 チャンネル名
 データ取り込み間隔
 波形処理メソッド
 数値計算式
 判定式

AS-H-CH1
 CH1
 500 [msec]
 出荷時波形処理

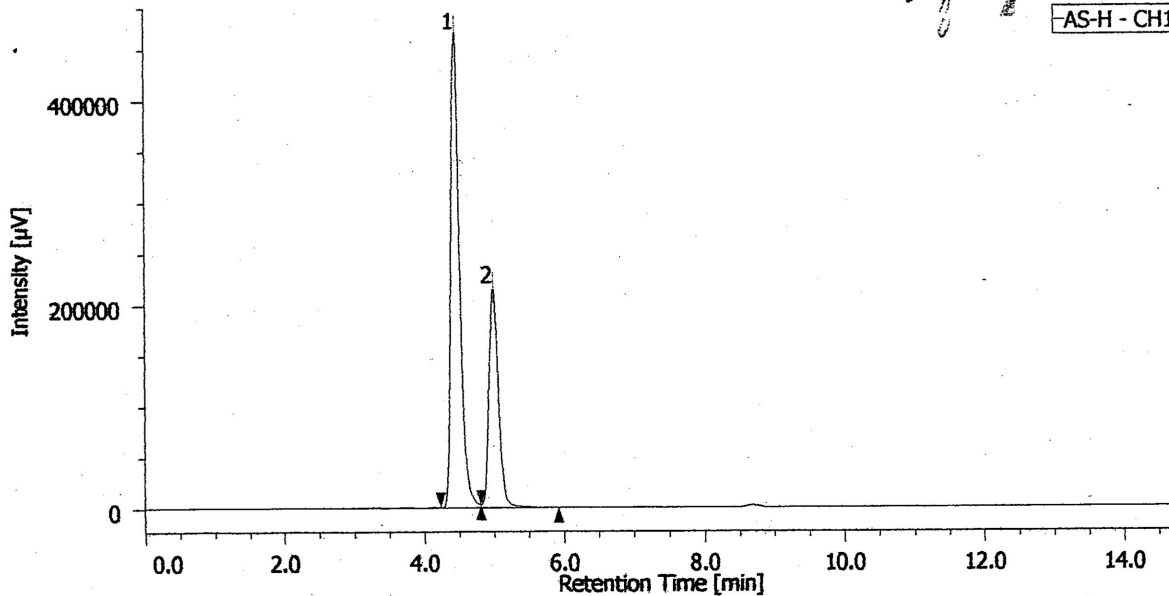
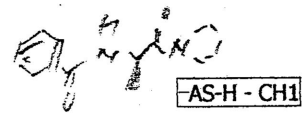
#	ピーク名	CH	RP [min]	面積 [D.V. sec]	面積%
1	Unknown	1	3.158	142174	2.373
2	Unknown	1	3.300	31058	0.518
3	Unknown	1	4.483	2899619	48.391
4	Unknown	1	5.075	2919192	48.718

[反応溶媒: KF]

As, au : 17701116
= 7 . 3

254nm

クロマトグラム



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/12/08 16:12:27 ~
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2017/12/08 15:57:38
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	TATSUMI525-7-3-AS-H
コントロールメソッド	TATSUMI525-7-3
ピークID テーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名	AS-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20171116
数値計算式	
判定式	

#	ピーク名	CH	RF [min]	面積 [μV·sec]	面積%
1	Unknown	1	4.433	4114632	66.821
2	Unknown	1	4.983	2043088	33.179

$$\left(\frac{66.821 - 33.179}{66.821 + 33.179} \right) \times 100$$

$$= 33.842$$

$$= \underline{\underline{34\%}}$$

[反応溶媒: THF]

exp 1 Mix

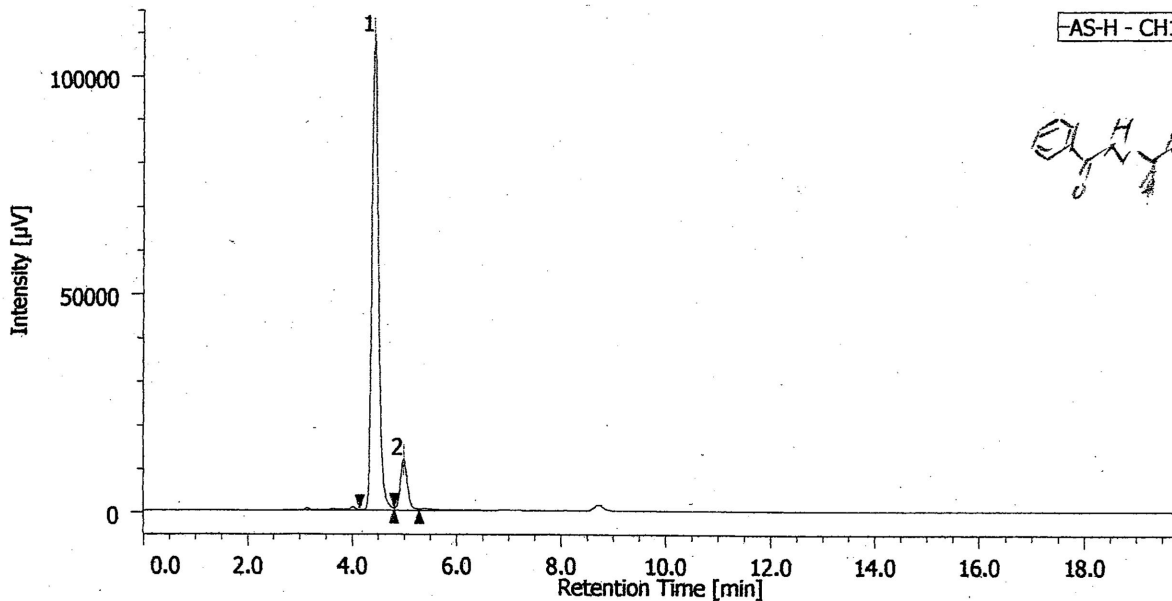
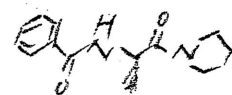
Header: 177-1716

= 7, 3

234nm

クロマトグラム

AS-H - CH1



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2018/01/29 13:52:45
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2018/01/29 13:32:53
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	TATSUMI525-7-3-AS-H
コントロールメソッド	TATSUMI525-7-3
ピークID テーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

$$ee\% = \frac{(89.628 - 10.372)}{89.628 + 10.372} \times 100$$

$$= 79.256$$

$$\approx 79\%$$

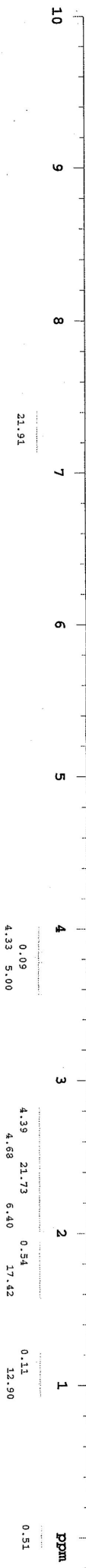
チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名	AS-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20171110
数値計算式	
判定式	

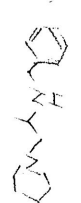
#	ピーク名	CH	RT [min]	面積 [μV·sec]	面積%
1	Unknown	1	4.408	970265	89.628
2	Unknown	1	4.975	112282	10.372

IR standard
 exp1 PROTON

PARAMETER	VALUE	UNIT
date	Oct 28 2017	
solvent	cdcl3	wet
file	exp1	SPECTRL
ACQUISITION	exp	temp not used
sw	6402.0	gain 46
at	3.500	spin 20
np	44814	hac 0.008
fb	not used	pw90 11.500
br	4	alfa 10.000
dl	1.500	FLAGS
nr	16	11 n
nc	16	1n n
ct	16	1n n
tr	Y	Y
TRANSMITTER	H1	hs
freq	399.956	PROCESSING
tof	400.0	lp 0.20
cpwr	59	en not used
pw	5.750	DISPLAY
DECOUPLER	4	sp -80.1
dn	C13	wp 4079.4
dof	0	rfl 785.6
dm	mm	rfd 0
decwave	W40.HCN5mm	rp -35.5
dprc	32	lp -46.5
dntf	29412	PLOT
	wc	382
	sc	8
	vs	108
	th	0
	al	cdc
		ph



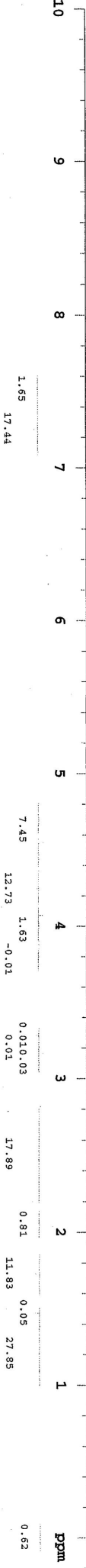
$0.8978 \times \frac{218.158}{1000} = 4.11 \text{ ppm}$
 $\frac{4.11 \text{ ppm}}{4.98 \text{ ppm}} \times 100 = 82.3\%$
 $\approx 83\%$



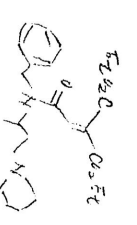
exp 83
 2017/10/27
 0.8978

1H standard
exp1 PROTON

date	Oct 24 2017	PREPARATION	1
solvent	cdcl3	satmode	1
file	exp	SPECIAL	1
ACQUISITION	exp	temp	not used
sw	6402.0	gain	42
at	3.500	spin	20
np	44814	ht	0.008
fb	not used	pw90	11.500
bs	4	alfa	10.000
d1	1.500	FLAGS	
ht	16	l1	1
ct	16	l2	1
tm	TRANSMITTER	HI	hs
sfreq	399.956	PROCESSING	
lof	400.0	lb	not used
tpwr	59	fm	not used
pw	5.750	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	-80.1	
dm	C13	wp	4079.4
dof	0	rfl	782.7
dm	nm	rfd	0
deconv	W40	hcnsmm	ip
dpr	32	ip	-34.8
dntf	29413	PLOT	-47.5
		wg	382
		sc	8
		vs	398
		ch	0
		al	cdc
			ph



0.1479 g
 $\frac{411.512}{100} = 0.35$
 溶剂 → NMR

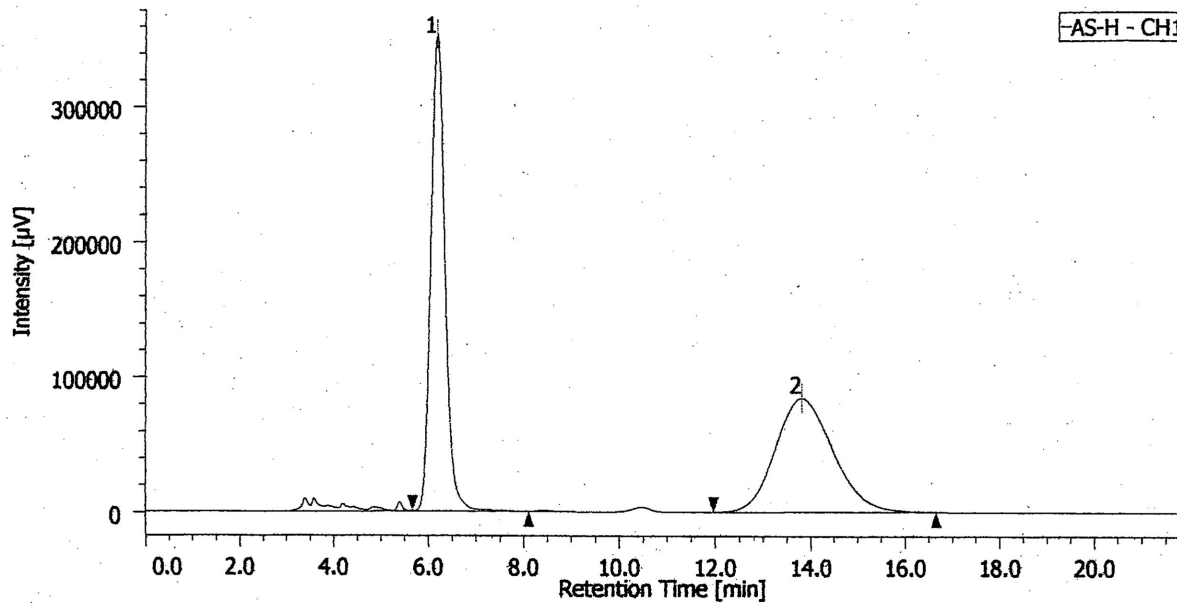


exp B
 0.1479 g
 10.4-13
 2017/10/27

OC
 Hexane 52017-12
 7 = 3
 T.C. (2022)
 (723件)
 12-11-11-11
 257mm

クロマトグラム

AS-H - CH1



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/12/02 17:13:09
コメント	
HPLC システム名	HPLC-900(AUTO)
測定日	2017/12/02 16:51:17
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	TATSUMI525-7-3-AS-H
コントロールメソッド	TATSUMI525-7-3
ピークID テーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

チャンネル情報+ピーク情報

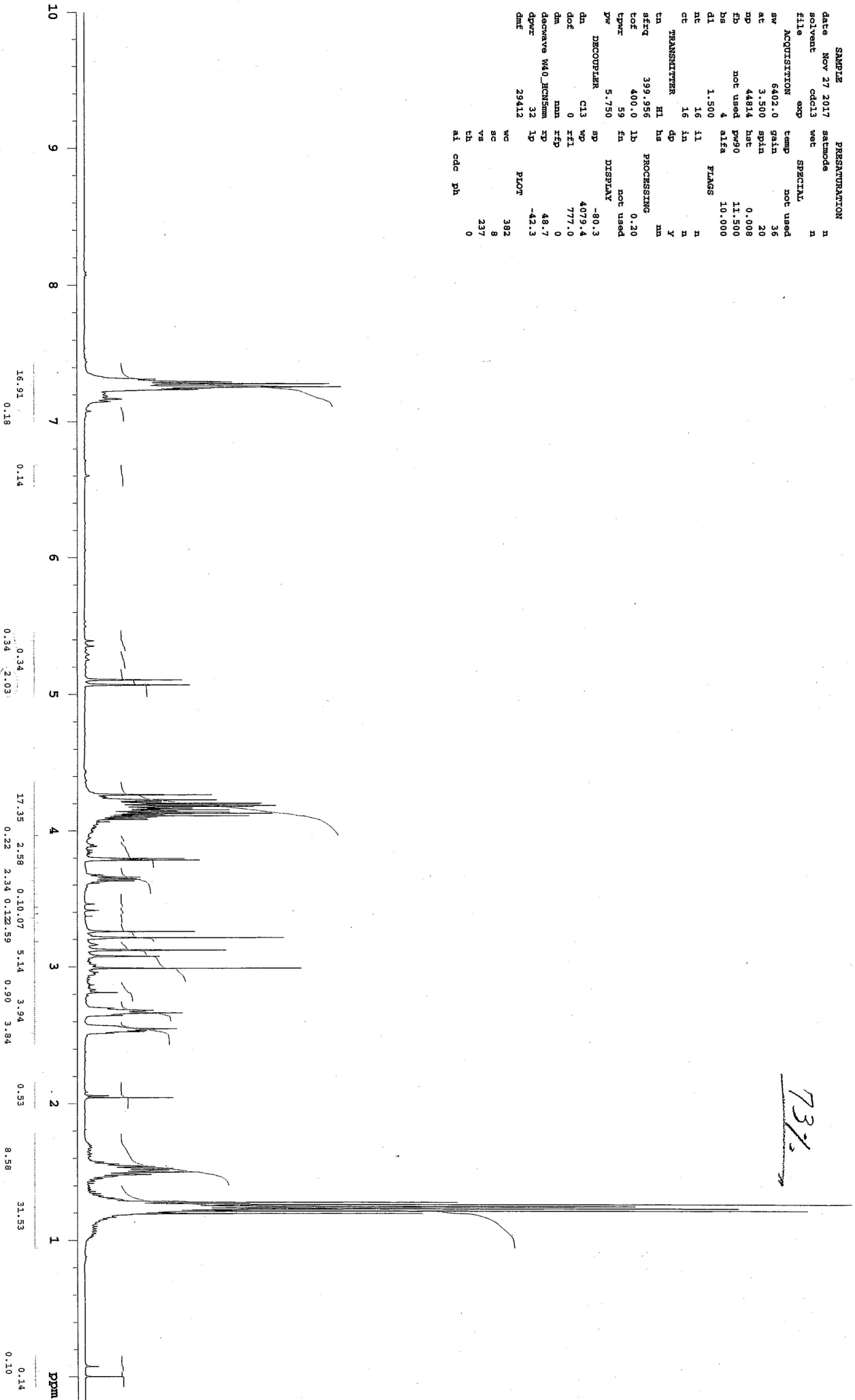
クロマトグラム名	AS-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20171116
数値計算式	
判定式	

#	ピーク名	CH	RF [min]	面積 [V*sec]	面積%
1	Unknown	1	6.167	7361930	50.742
2	Unknown	1	13.800	7146624	49.258

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

SAMPLE	PRESENTATION	n
date	Nov 27 2017	satmode
solvent	cdcl3	wet
file	exp	SPECIAL
ACQUISITION	temp	not used
sw	6402.0	gain
at	3.500	spin
mp	44814	hsc
fb	not used	pw90
bs	4	alfa
dl	1.500	FLAGS
hc	16	h1
ct	16	h2
TRANSMITTER	h1	hs
tn	399.956	PROCESSING
afrq	400.0	lb
cof	59	fn
cpwr	5.750	DISPLAY
pw	DECOUPLER	sp
dn	cl3	wp
dof	0	refl
dm	nm	rfp
decouplr	W40_HCN5mm	tp
dppwr	32	lp
dmf	29412	PLOT
	wg	382
	sc	8
	va	237
	ch	0
	al	cdc
		ph



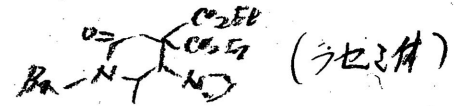
0.34 2.03
= 1.397

73%

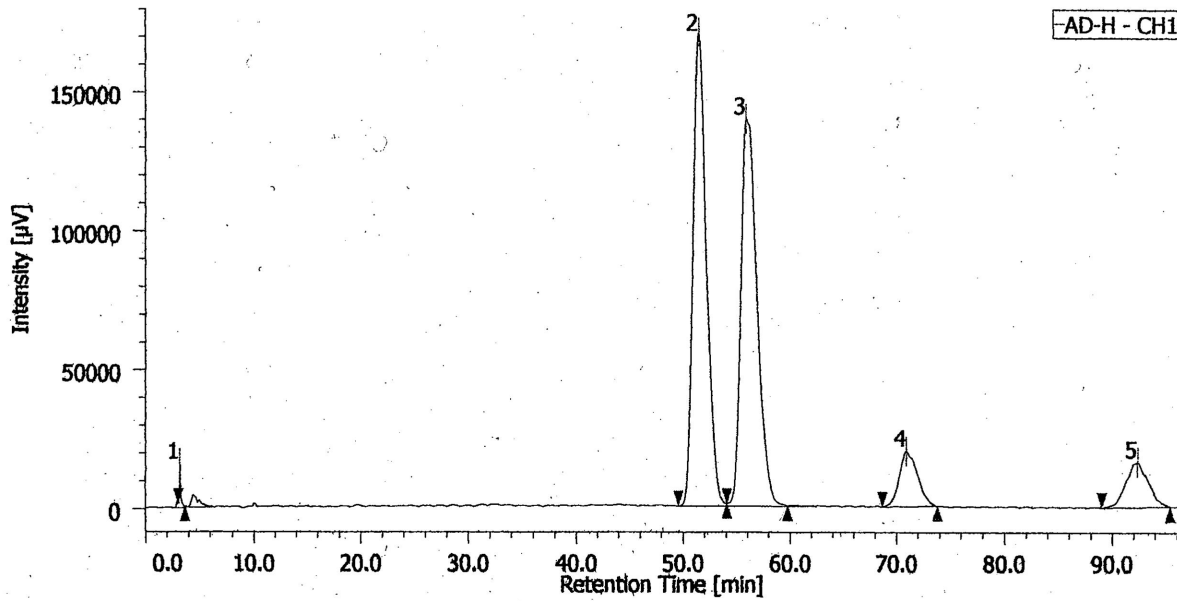
078 2017/11/29
REC

クロマトグラム

Heat. 17.3
= 97.3



220nm



クロマトグラム情報

ユーザー名	Yamazaki
更新日時	2017/11/16 19:40:06
コメント	
HPLC システム名	HPLC-800(AUTO)
測定日	2017/11/16 18:04:01
注入量	10.00 [μL]
サンプル#	1
プロジェクト名	TEST
取込時間	119.0 [min]
測定シーケンス	tatsumi1116-97-3-AD-H-220nm
コントロールメソッド	tatsumi1116-97-3-220nm
ピーク ID テーブル	
検量線テーブル	
追加情報	

チャンネル情報+ピーク情報

クロマトグラム名	AD-H-CH1
サンプル名	
チャンネル名	CH1
データ取り込み間隔	500 [msec]
波形処理メソッド	波形処理 tatsumi20171116
数値計算式	
判定式	

ピーク名	CH	TR [min]	面積 [Div-sec]	面積%
1 Unknown	1	3.133	143876	0.422
2 Unknown	1	51.350	14581785	42.755
3 Unknown	1	55.792	14682085	43.052
4 Unknown	1	70.842	2347170	6.882
5 Unknown	1	92.250	2340534	6.888

85.807
 13.771

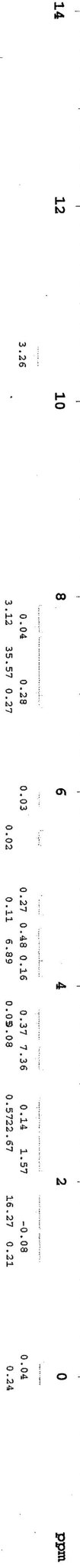
$$13.771 = 85.807$$

$$= 1 : 6.23$$

STANDARD PROTON PARAMETERS

exp1 PROTON

date	Dec 8 2017	satmode	n
solvent	cdcl3	wet	n
file		SPECTRAL	
ACQUISITION	exp	temp	not used
sv	6402.0	gain	42
at	3.500	spin	20
mp	44814	hac	0.008
fb	not used	pw90	11.500
bs	4	alfa	10.000
d1	1.500	FLAGS	
ht	16	l1	n
ct	16	l2	n
ts	TRANSMITTER	hl	hs
td	hl	hs	nm
sfreq	399.956	PROCESSING	
cof	400.0	ld	0.20
cpwr	59	fn	not used
pw	5.750	DISPLAY	
DECOUPLER	sp	-785.0	
da	cl3	wd	6401.9
dof	0	rfl	785.2
dm	mm	zpd	0
decouple w40	ECNSMM	zp	48.7
dpr	32	lp	-44.8
dntf	29412	PIOP	
	wc	382	
	sc	8	
	vs	259	
	th	0	
	al	cdc	ph



Handwritten calculations and chemical structure:

$$0.0348 \times \frac{308.428}{100} = 0.1102 \text{ mmol}$$

$$\frac{0.1102 \text{ mmol}}{0.3735 \text{ ml}} \times 100 = 29.3\%$$

Chemical structure: C1=CC=C(C=C1)N(C)CCN(C)C (N,N-dimethylbenzylamine)

0.0348

47213 H1710 (EC)

0923 2017/4